

Rückstände von Tierarzneimitteln in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft

Information Nr. 019/2010 des BfR vom 15. Februar 2010

Tierarzneimittel unterliegen in Deutschland und Europa strengen Zulassungsbestimmungen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden die Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier und auf die Umwelt geprüft. Für jeden Wirkstoff wird auf Grundlage von Studien die akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI) für den Menschen abgeleitet. Auf der Basis dieses ADI werden maximale Rückstandshöchstmengen (MRL) für Lebensmittel tierischen Ursprungs (Fleisch, Leber, Niere, Fett, Milch, Eier und Honig) festgelegt. Diese MRL-Werte sind so festgelegt, dass auch bei täglicher Aufnahme von Tierarzneimittelrückständen bis zu dieser Höhe keine Gefahr für den Verbraucher zu erwarten ist.

Ausgelöst durch Erkenntnisse, dass es Pflanzen möglich ist, Tierarzneimittel-Rückstände aus dem Boden aufzunehmen, hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Dezember 2009 ein Sachverständigengespräch durchgeführt. Ziel dieses Gespräches war es, den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum möglichen Übergang von Tierarzneimittel-Rückständen in pflanzliche Lebensmittel und dessen Folgen zu beleuchten.

Es wurde festgestellt, dass die aus Modellversuchen und Modellierungen gewonnenen Erkenntnisse erste orientierende Ansätze zur Aufklärung des unterschiedlichen Verhaltens einzelner Wirksubstanzen und deren Metabolite (Umwandlungsprodukte) in der Gülle, im Boden und in der Pflanze liefern. Die bisher vorliegenden Daten lassen jedoch keine sichere Abschätzung über die Höhe der Aufnahme von Tierarzneimittel-Rückständen über pflanzliche Lebensmittel unter Feldbedingungen zu. Unter den Experten bestand jedoch insgesamt Einvernehmen darüber, dass auf Basis der bisher vorliegenden Daten zur Höhe von Antibiotika-Rückständen (z.B. Sulfonamide, Tetracycline und Fluorchinolone) in pflanzlichen Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht kein Risiko für den Verbraucher zu erwarten ist.

Es wurde ferner festgestellt, dass die Frage der Resistenzentwicklung und -ausbreitung unter Einwirkung einzelner oder mehrerer antibiotischer Wirkstoffe gleichzeitig in geringen Konzentrationen und über längere Zeiträume nicht hinreichend wissenschaftlich bearbeitet ist. Die Experten kamen deshalb zu dem Schluss, dass das Risiko der Resistenzentstehung bei Bakterien, die für den Menschen von Bedeutung sein können, durch Langzeitexposition mit geringen Mengen Antibiotika über pflanzliche Nahrungsmittel nach derzeitigen Kenntnissen über Aufnahme und Verbleib solcher Substanzen in pflanzlichen Futter- und Lebensmitteln nicht abschließend einschätzbar ist.

Es besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, um Kenntnisse zur Höhe der Aufnahme von Tierarzneimittel-Rückständen über pflanzliche Lebensmittel und zu möglichen Wirkungen einer Langzeitexposition mit geringen Mengen an Antibiotika zu verbessern.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde gebeten, ein Sachverständigengespräch durchzuführen mit dem Ziel, den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Übergang von Tierarzneimittelrückständen, die aus Gülle und Mist in den Boden gelangen und von Pflanzen aufgenommen werden, aufzuzeigen. Dieses Gespräch fand am 10. Dezember 2009 statt.

2 Ergebnis

2.1 Tierarzneimittelrückstände in pflanzlichen Lebensmitteln und Futtermitteln

Die bisher vorliegenden Daten lassen keine sichere Abschätzung der Aufnahme von Tierarzneimittelrückständen über pflanzliche Lebensmittel zu.

Unter den Experten bestand jedoch insgesamt Einvernehmen darüber, dass auf Basis der bisher vorliegenden Daten zum Nachweis von Tierarzneimittelrückständen (z.B. Sulfonamide, Tetracycline und Fluorchinolone) in pflanzlichen Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht kein Risiko für den Verbraucher zu erwarten ist.

2.2 Resistenzproblematik

Der Beitrag von Antibiotika-Rückständen in der Gülle zur Resistenzentstehung in Bodenkeimen wird zurzeit in Fachkreisen im Vergleich zur Übertragung von Resistenzen von Darmbakterien auf Bodenmikroorganismen als gering eingeschätzt. Dieser Aspekt der Resistenzproblematik wurde von den Experten präsentiert.

Das Risiko der Resistenzentstehung beim Menschen durch Langzeitexposition mit geringen Mengen Antibiotika über pflanzliche Nahrungsmittel ist nach derzeitigen Kenntnissen über Aufnahme und Verbleib solcher Substanzen in pflanzlichen Futter- und Lebensmitteln nicht abschließend einschätzbar. Liegen die in pflanzlichen Lebensmitteln festgestellten Rückstände unterhalb der für die Substanz festgelegten erlaubten Tagesdosis (ADI, acceptable daily intake), so ist das Risiko einer durch die Rückstände bedingten Resistenzentwicklung beim Menschen bei kurzzeitiger Exposition als gering einzuschätzen.

Das Risiko einer langfristigen Exposition sowie einer gleichzeitigen Exposition mit verschiedenen Wirkstoffgruppen kann derzeit nicht sicher eingeschätzt werden.

3.3 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass derzeit kein akuter Handlungsbedarf bezüglich der Rückstände von Tierarzneimitteln in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft besteht. Das BfR empfiehlt, die Ergebnisse derzeit laufender Forschungsprojekte abzuwarten und zu prüfen, und dann erneut ein Sachverständigengespräch durchzuführen.

3 Begründung

Nachfolgend werden in Kurzform die im Sachverständigengespräch dargelegten Erkenntnisse aus der Sicht des BfR dargestellt.

3.1 Zulassung von Tierarzneimitteln

Im Rahmen der Zulassung von Tierarzneimitteln wird, basierend auf gesetzlichen Regelungen, eine Risikobewertung im Hinblick auf die Gesundheit von Mensch und Tier und auf die Umwelt durchgeführt.

Der Verbleib von Arzneimittelwirkstoffen in der Umwelt und deren Auswirkungen auf die Umwelt wird anhand eines Katalogs standardisierter Testrichtlinien geprüft. Werden Umwelt Risiken durch den Gebrauch von Tierarzneimitteln identifiziert, werden Auflagen zum Schutz der Umwelt erlassen.

Aktuell wird ein Entwurf eines Leitfadens der Environmental Risk Assessment Working Party (ERA WP) des Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) für den Abbau von Tierarzneimitteln in Gülle diskutiert, der die Bewertung von Abbaustudien in Gülle im Rahmen der „Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products“ definiert.

Die Frage einer Resistenzentwicklung durch Tierarzneimittelrückstände ist derzeit kein Bestandteil der Umwelttoxizitätsprüfung im Rahmen des Zulassungsverfahrens.

3.2 Rechtliche Regelungen für den Einsatz von Gülle als Düngemittel

Die rechtlichen Grundlagen zur Düngung von Acker- und Grünland mit Gülle und Stallmist wurden dargestellt. Bei Düngemitteln werden derzeit nur Grenzwerte für einige Schwermetalle berücksichtigt, die die Ausbringung von Düngemitteln beschränken.

3.3 Übergang von Tierarzneimittel-Rückständen in den Boden

Erste Ergebnisse aus der DFG Forschergruppe 566 „Tierarzneimittel in Böden – Grundlagenforschung für eine Risikoanalyse“ gaben Hinweise darauf, dass Antibiotikarückstände aus der Gülle am Boden sorbieren. Jedoch variieren Ausmaß und Wesen dieser Sorption sowohl zwischen Antibiotika verschiedener Strukturklassen als auch innerhalb von Strukturklassen erheblich. Dabei handelt es sich meist um einen nicht-linearen Prozess, der nicht vom Gehalt an organischem Kohlenstoff im Boden abhängt. Auch Bodentyp und Alterung der Gülle beeinflussen die Einlagerung der Wirkstoffe (Sequestrations-Dynamik) in den Boden kaum. Bei wiederholter Applikation kann es zu einer Akkumulation von Rückständen im Boden kommen. Es liegen Hinweise vor, dass bei der Lagerung von Gülle aus Metaboliten von Tierarzneimitteln wieder die Muttersubstanz entstehen kann (z.B. Sulfadiazin).

Zum Nachweis von Tierarzneimittelrückständen im Boden wurde festgestellt, dass derzeit unterschiedliche analytische Messmethoden angewendet werden und die Ergebnisse kaum miteinander vergleichbar sind. Eine Standardisierung dieser Methoden erscheint erforderlich. Erste Ansätze bietet die Anwendung einer sequentiellen Extraktion mit verschiedenen Extraktionsmitteln, anhand derer sich die im Boden enthaltenen Rückstände in drei Fraktionen aufteilen lassen: leicht verfügbare, reversibel gebundene und irreversibel gebundene Rückstände. Diese Einteilung spiegelt auch die potentielle Bioverfügbarkeit der Rückstände für die Pflanzen wieder.

3.4 Übergang von Tierarzneimittel-Rückständen aus dem Boden in die Pflanze

Anhand von Ergebnissen aus Studien, die unter praxisnahen Bedingungen auf einem Versuchsfeld (Modellstudie mit Getreide) durchgeführt wurden, eines Screenings von Getreide aus der konventionellen Landwirtschaft sowie durch Untersuchungen in Hydrokultur wurde für die Wirkstoffe Chlortetracyclin, Sulfadiazin und Trimethoprim nachgewiesen, dass Getreide und Gemüse antibiotisch wirksame Substanzen über die Wurzel aufnehmen, diese einlagern, innerhalb der Pflanze in verschiedene Kompartimente transportieren und metabolisieren können. Es gibt Hinweise, dass die Metabolisierung der Substanzen in Boden und Pflanze zum Auftreten anderer Metabolite – im Vergleich zur Metabolisierung im Tier – führen kann (z.B. Demethylierung von Chlortetracyclin zu Demeclocyclin). Das Verhalten der Wirkstoffe in einer Pflanzenart ist nicht übertragbar auf das Verhalten in anderen Pflanzenarten. Zudem stellen die Bodenparameter, Witterungsverhältnisse etc. weitere Einflussfaktoren dar.

Eine theoretische Abschätzung einer möglichen Aufnahme von Tierarzneimitteln in die Pflanze ist mit Hilfe physikalisch chemischer Parameter wie Lipophilie (Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log K_{ow}$)), Verdampfungstendenz (Luft-Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log K_{aw}$)), Säurekonstante (pK_a) und pH-Wert möglich. Einzelvorhersagen sind aber aufgrund der komplexen Prozesse der Aufnahme und des Abbaus schwierig.

Ein Austrag von Tierarzneimitteln aus der Pflanze kann über Ausscheidung (Abdampfen) erfolgen. Den stärksten Effekt auf die Abnahme der Konzentration in der Pflanze stellt jedoch die Verdünnung durch Wachstum dar.

3.5 Risikobewertung unter Betrachtung der Resistenzproblematik

Die Übertragung von Resistenzen auf bodenständige Keime wurde beispielhaft an der Resistenz gegen Sulfonamide präsentiert. Versuche mit rückstandsbelasteter Gülle zeigen, dass die Kombination der darin enthaltenen resistenten Mikroorganismen, Nährstoffe und Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Vorkommens der für die Sulfonamid-Resistenz kodierenden Gene in der Bodenflora führt. Diese Erhöhung ist teilweise auf den Effekt der Gülle (Wachstum von Bakterien, Eintrag von bakterieller DNA), zu einem geringeren Anteil aber auch auf die in der Gülle enthaltenen Rückstände (selektive Vermehrung resistenter Organismen und Resistenzentstehung) zurückzuführen. Die Sequenzdatenanalyse der an der Resistenz beteiligten Plasmide ergab, dass nach Güllebehandlung neue bisher nicht beobachtete Plasmidgruppen nachgewiesen werden konnten. Zur Resistenzentstehung hat auch ein horizontaler Gentransfer beigetragen. Über diesen Weg (Mechanismus) werden somit Resistenzen verschiedener Herkünfte gleichzeitig auf die Bodenkeime übertragen und eine Ausbreitung dieser Resistenzen, auch durch Ko-Selektion begünstigt.

Es bestand Konsens in der Expertengruppe, dass die Frage der Resistenzentwicklung und -Ausbreitung unter Einwirkung einzelner oder mehrerer Wirkstoffe gleichzeitig in geringen Konzentrationen und über längere Zeiträume bislang nicht hinreichend bearbeitet ist und daher die möglichen Gefahren derzeit nicht abschließend abgeschätzt werden können.

4 Fazit

Unter den Experten bestand insgesamt Einvernehmen darüber, dass auf Basis der bisher vorliegenden Daten zum Nachweis von Tierarzneimittelrückständen (z.B. Sulfonamide, Tetracycline und Fluorchinolone) in pflanzlichen Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht kein Risiko für den Verbraucher zu erwarten ist.

Die aus Modellversuchen oder Modellierungen gewonnenen Erkenntnisse aus Forschungsprojekten liefern erste orientierende Ansätze zur Aufklärung des unterschiedlichen Verhaltens einzelner Wirksubstanzen und deren Metabolite in der Gülle, im Boden und in der Pflanze (Grundlagenforschung). Es besteht erheblicher Forschungsbedarf, um die Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu erweitern.

Insbesondere besteht noch Klärungsbedarf für folgende offene Punkte:

- Die analytischen Methoden zur Bestimmung von Tierarzneimittelrückständen sowohl für Boden als auch für Pflanzen sind nicht vergleichbar, da in den bisher vorliegenden Studien verschiedene Extraktions- und Messverfahren angewendet wurden. Zum Teil sind die Wiederfindungsraten der Methoden zu gering (z.B. Getreide). Daher bedarf die Analytik einer Harmonisierung und Standardisierung der Methoden insbesondere

bezüglich der Extraktion, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei ausreichender Genauigkeit zu ermöglichen.

- Es gibt Hinweise auf eine Metabolisierung von Tierarzneimitteln in Abhängigkeit von der Lagerzeit der Gülle. Auch eine Rückbildung der Muttersubstanz aus den Metaboliten scheint während der Güllelagerung möglich. Dies wurde bisher nur für einige wenige Substanzen untersucht.
- Es kann bislang keine Aussage darüber getroffen werden, welcher Anteil (qualitativ und quantitativ) der im begüllten Boden enthaltenen Tierarzneimittelrückstände tatsächlich durch die Pflanze aufgenommen wird. Des Weiteren liegen keine Erkenntnisse darüber vor, ob die in der Pflanze vorhandenen Rückstände nach Aufnahme durch den Menschen bioverfügbar sind.
- In den bisherigen Betrachtungen wurde schwerpunktmäßig die Aufnahme der Wirkstoffe aus dem Boden über die Wurzeln untersucht. Zu der Frage inwieweit eine Oberflächenkontamination der Pflanze bei der Kopfdüngung eine mögliche Aufnahme über die Blätter in die Pflanze bedingt, liegen dem BfR keine Erkenntnisse vor.
- Es gibt Hinweise darauf, dass sich auch Witterungseinflüsse (Temperatur, Niederschläge) auf die Aufnahme von Tierarzneimitteln durch die Pflanze aus dem Boden auswirken. Untersuchungen zu den zugrundeliegenden Prozessen wurden nach Kenntnis des BfR noch nicht durchgeführt.
- Die vorliegenden Studien wurden als Modellversuche in wenigen Modellpflanzen mit einzelnen, ausgewählten Wirkstoffen durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Pflanzen und Wirkstoffe liegen keine Erkenntnisse vor. Um weitere Abschätzungen vornehmen zu können, müssen die Ergebnisse aus den Modellversuchen in Feldversuchen verifiziert werden.
- Die zurzeit geltenden ADI-Werte für Antibiotika basieren auf toxikologischen und mikrobiologischen Erwägungen. Die mikrobiologischen Untersuchungen beschränken sich teilweise (z.B. für Tetracyclin) auf Resistenztests zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für humane Darmisolate. Auf dieser Grundlage wurden Rückstandshöchstmengen (MRL) für Lebensmittel tierischer Herkunft festgelegt. Zu untersuchen bleibt, inwieweit diese MRL auch für pflanzliche Lebensmittel gelten, die in anderem Umfang und in rohem Zustand konsumiert werden. Zudem wird eine zusätzliche Exposition durch pflanzliche Lebensmittel bei der Festlegung der MRL nicht berücksichtigt. Die Frage des langfristigen Einflusses minimaler Antibiotikamengen in der Nahrung auf die Resistenzentstehung und -ausbreitung in der menschlichen Darmflora kann auf dieser Basis nicht zuverlässig beantwortet werden.