

Rückstände von Tetracyclinen in Knochen, die zur Verwendung als Lebensmittel oder Futtermittel bestimmt sind

Stellungnahme vom 2. August 2002

Im "Spiegel" (Nr. 29/2002) (<http://www.spiegel.de/spiegel/vorab/0,1518,205102,00.html>) wurde von Forschungsergebnissen der Tierärztlichen Hochschule Hannover berichtet, die den möglichen Ab- und Umbau von Tetracyclinrückständen in Knochen bei der Verarbeitung von Knochen bei der Lebensmittelherstellung zum Gegenstand haben. Die Arbeitsgruppe von Kühne et al. (2001) zeigte, dass bei der Erhitzung von Tetracyclin haltigen Knochen bei Temperaturen von 100 °C oder 133 °C, wie sie auch bei der Verarbeitung von Knochen vorkommen können, Tetracyclin nur teilweise zerstört wird. Der Abnahme von Tetracyclin (TC) und Epi-Tetracyclin (e-TC) war bei Erhitzen von Knochen über 45 min bei 133°C mit ca. 50% am stärksten. Dagegen wurde unter Versuchsbedingungen bei 133°C eine deutliche Zunahme der Anhydroformen Anhydrotetracyclin (ATC) und Epi-Anhydrotetracyclin (e-ATC) beobachtet. Die anfänglichen Gehalte dieser Umwandlungsprodukte waren im Vergleich zu TC bzw. e-TC relativ gering (ca 1:10), sie stiegen bei längerer, starker Hitzebehandlung aber auf Konzentrationen, die mit denen von TC bzw. e-TC vergleichbar waren. Die Anhydroformen gelten Angaben in der Literatur zufolge (Klimova N.E. & Ermolova O.B., 1976) als stärker toxisch als die Muttersubstanz. Die NOELs für bestimmte toxikologische Endpunkte wie akute Toxizität, immundepressive Wirkung oder Embryo-/Fetotoxizität von ATC oder e-ATC sollen um den Faktor 4,8 bis 100 niedriger liegen. Die mikrobiologische Aktivität von Anhydrotetracyclinen ist allerdings deutlich geringer als die der Muttersubstanz.

Das mögliche gesundheitliche Risiko von in Knochen gebundenen Tetracyclinrückständen (Löslichkeit/Bioverfügbarkeit, möglicher Übergang in Lebensmittel bei der Verarbeitung von Knochen) wurde in verschiedenen früheren Stellungnahmen bereits diskutiert, die auch in dem o.g. Erlassschreiben des BMVEL zitiert werden. Vor dem Hintergrund einer relativ häufigen Belastung von Tierknochen mit Tetracyclinen, über die auch jüngst wieder in der Presse berichtet worden ist, ergibt sich die Frage, inwieweit speziell die zusätzliche Bildung von Anhydrotetracyclinen wie von Kühne et al. (2001) beschrieben bei der gesundheitlichen Bewertung von Tetracyclinrückständen in Knochen eine Rolle spielen könnte.

Für Rückstände von Tetracyclinen in Knochenmatrix wurden bisher keine Höchstmengen bzw. anderweitige Grenzwerte abgeleitet. Für Rückstände von Tetracyclinen in tierischen Produkten gibt es in der EU eine gesundheitliche Bewertung entsprechend der VO (EWG) Nr. 2377/90. Für die Gruppe der Tetracycline gilt ein ADI-Wert (annehmbare Tagesdosis) von 0-3 µg/kg Körpergewicht entsprechend maximal 180 µg/60 kg Person. Dieser ADI ist ein sogenannter 'mikrobiologischer ADI', der sich auf mögliche antimikrobielle Wirkung gegenüber der menschlichen Darmflora bezieht, die bei Tetracyclinen wie bei den meisten Antibiotika den empfindlichsten biologischen Parameter darstellt. Toxische Effekte traten bei wesentlich höheren Dosen auf, und die toxikologischen Eigenschaften stehen bei der Risikoabschätzung für diese Stoffgruppe im Hintergrund.

Für eine gesundheitliche Bewertung der Funde von Kühne et al. (2001) könnte auf der Grundlage des bisherigen Wissensstandes folgende allgemeine Abschätzung gelten:

Für den niedrigsten toxikologischen "No Observed Effect Level" (NOEL) von Tetracyclin gibt der Bewertungsbericht des CVMP (Summary Report EMEA/MRL/023/95) einen Wert von 250 mg/kg KGW an (subchronische Studie am Hund). Nimmt man an, dass Anhydroformen

im ungünstigsten Fall eine bis zu 100fach stärkere Wirkung haben, ließe sich entsprechend dieser Annahme ein fiktiver NOEL von 2,5 mg/kg KGW abschätzen. Bei einer ADI-Ableitung würde man diesen NOEL noch mal durch einen "Sicherheitsfaktor" von 100 teilen, was dann einem tendenziellen ADI von 0,025 mg/kg KGW (25 µg/kg KGW) bzw. 1500 µg für eine Person von 60 kg Körpergewicht entspräche.

Dieser errechnete Wert liegt immer noch ca. 8fach über dem für Tetracycline derzeit geltenden mikrobiologischen ADI (180 µg/60 kg Person). Auch wenn diese Abschätzung keine genaue ADI-Ableitung aufgrund valider Studien ersetzen kann, so zeigt sie doch, dass der mikrobiologische ADI - auch wenn man eine möglicherweise erhöhte Toxizität berücksichtigt - mit hoher Wahrscheinlichkeit auch gegenüber Anhydroformen den empfindlichsten biologischen Endpunkt darstellt. Allerdings ist, wie Literaturrecherchen zeigen, das toxikologische Potential von Anhydrotetracyclinen bisher insgesamt wenig untersucht.

Es ist bekannt, dass das einmal in den Knochen eingelagerte Tetracyclin mit den bivalenten Ca-Ionen der Knochenmatrix stabile, unter physiologischen Bedingungen weitgehend unlösliche Komplexe bildet. Auch bei relativ hohen Rückständen in Knochen sind erfahrungsgemäß die essbaren Gewebe von Tieren in der Regel ohne Befund (<MRL). Gebundene Tetracycline können aus Knochenmaterial aber unter bestimmten Bedingungen bei der Herstellung von Lebensmitteln (z.B. saurer pH) herausgelöst werden. Insgesamt gibt es aber - wie auch in den früheren Stellungnahmen des BgVV ausgeführt - keine Anhaltspunkte, dass der Übergang von Tetracyclinrückständen aus Knochen bei der küchentechnischen oder industriellen Lebensmittelherstellung in nennenswerten Mengen, d.h. in Größenordnungen, die den ADI bei Verzehr bestimmter Produkte erreichen könnten, erfolgt.

Die mögliche Exposition von Verbrauchern mit Tetracyclinen und möglichen Umwandlungsprodukten durch Lebensmittel, die Knochenanteile enthalten oder unter Verwendung von Knochen hergestellt wurden, ist nach derzeitigem Wissensstand im Vergleich zum ADI höchstwahrscheinlich vernachlässigbar.

Literatur:

Kühne M; Hamscher G; Körner U; Schedl D; Wenzel S (2001). Formation of anhydrotetracycline during a high-temperature treatment of animal-derived feed contaminated with tetracycline. Food Chemistry, 75, 423-429.

Klimova NE; Ermolova OB (1976). Embryotoxicity and immunodepressive effect of tetracycline and its epi and anhydro derivatives (Russian, English abstract only). Antibiotiki, 21, 1018-1022.