

Toxikologische Bewertung von Malachitgrün

Empfehlung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel vom 18. November 2014

Die BfR-Kommissionen setzen sich aus externen, unabhängigen Sachverständigen zusammen. Die Empfehlungen der BfR-Kommissionen müssen nicht der Meinung des BfR entsprechen.

Pharmakologisch wirksame Stoffe ohne Acceptable Daily Intake (ADI) und Maximum Residue Limit (MRL)-Wert dürfen bei lebensmittelliefernden Tieren nicht eingesetzt werden. Dennoch sind vereinzelt Rückstände solcher Stoffe in Lebensmitteln nachweisbar. Die fehlenden toxikologischen Referenzwerte stellen für die gesundheitliche Bewertung dieser Rückstände eine besondere Herausforderung an die Risikobewertung dar. Die BfR-Kommission für „Pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel“ bewertet Stoffe ohne ADI/MRL-Wert unabhängig und in beratender Funktion. Das Ziel ist eine Empfehlung für die Risikobewertung von Rückständen dieser Stoffe in Lebensmitteln.

Nachdem die BfR-Kommission zunächst Chloramphenicol bewertete, wurde nachfolgend Malachitgrün betrachtet.

Die BfR-Kommission diskutierte und bewertete Gehaltsdaten zu Malachitgrün aus der Überwachung, die Analytik von Malachitgrün, die Toxizität von Malachitgrün, der Anwendbarkeit des Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Konzeptes auf Malachitgrün, die Bewertung von Malachitgrün nach dem Konzept Margin of Exposure (MOE) sowie die Bewertung der European Chemical Agency (ECHA) zu Malachitgrün [1].

Die BfR-Kommission kommt für die Bewertung von Rückständen von Malachitgrün in Lebensmitteln zu dem Entschluss, dass das TTC-Konzept anwendbar ist. Aus toxikologischer Sicht sollte die tägliche Aufnahme für Malachitgrün 0,15 µg/Tag nicht überschreiten.

Die BfR-Kommission verfasst zur Bewertung von Malachitgrün nachfolgende Empfehlung.

1 Einleitung

Malachitgrün (MG) ist ein N-methylierter Triphenylmethanfarbstoff, der zum Färben z. B. von Leder, Wolle, Baumwolle, Seide und Papier Verwendung findet. Infolge dieses Einsatzes oder der – bei Speisefischen widerrechtlichen – Anwendung der bakterizid und fungizid wirkenden Verbindung bei der Behandlung von Fischen oder Fischlaich kann MG in die Nahrungskette gelangen. MG wird von Fischen schnell resorbiert und im Organismus verteilt. Nach Hydrolyse wird das membrangängige Carbinol im Gewebe verteilt. *In vivo* wird in aquatischen Organismen MG in Leukomalachitgrün (LMG) umgewandelt. Letzteres ist von deutlich geringerer Polarität und persistiert im Gewebe mit einer Halbwertszeit von 8,2 Tagen gegenüber 1,2 Tage für MG. Im Gewebe liegt MG zu über 90 % als LMG vor, das nur langsam ausgeschieden wird und sich im Fettanteil der Fische anreichert [1].

2 Das toxikologische Profil

Das aus *in vitro* Studien und Tierversuchen abgeleitete toxikologische Profil von MG und LMG zeigt, dass die Substanzen mutagene, kanzerogene, teratogene und fertilitätsstörende Eigenschaften besitzen (Muta. Cat. 3; R68, Carc. Cat. 3; R40 bzw. Classification & Labelling in accordance with the CLP Regulation: Classification: Muta. 2 - H341; Carc. 2 - H351) [2].

Aufgrund dieser toxikologischen Eigenschaften wurde LMG bereits 2010 durch die European Chemical Agency als "gentoxisch" und "kanzerogen" eingestuft [2]. Somit können abschließend für beide Substanzen keine Schwellenwerte wie der no observed adverse effect level (NOAEL) und somit kein ADI bzw. MRL festgelegt werden.

3 Expositionsquellen

Der Mensch kann gegenüber MG und LMG über in die Umwelt freigesetzte Rückstände vom Färben von Papier und Textilien, durch Freisetzung aufgrund einer Behandlung von Zierfischen oder durch die illegale Anwendung an Speisefischen exponiert werden.

4 Modelle zur toxikologischen Bewertung von Malachitgrün

Zur toxikologischen Bewertung von MG und LMG bieten sich bei derartiger Datenlage sowohl das durch das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) anerkannte „Margin of Exposure“- (MoE) bzw. „Benchmarkdosis“-Konzept (BMD) als auch das Konzept des „Thresholds of Toxicological Concern“ (TTC) an [3, 4, 5].

4.1 Toxikologische Bewertung von Malachitgrün nach dem BMD-/MoE-Konzept

Auf Basis der Daten zur kanzerogenen Wirkung von LMG wurde eine $BMDL_{10}$ (Benchmarkdosis mit um 10 % über Kontrollniveau erhöhter Inzidenz von hepatozellulären Adenomen / Karzinomen in der weiblichen Maus) von 20 mg LMG/kg Körpergewicht (KG) pro Tag ermittelt. Unter der Annahme einer geschätzten humanen Expositionsrate von 5-50 ng LMG/kg KG pro Tag innerhalb der Europäischen Union unter der Annahme einer Belastung von 100 % des konsumierten Fisches, ergeben sich somit Sicherheitsabstände von 4.088.000-408.000 zur $BMDL_{10}$ von 20 mg LMG/kg KG pro Tag. Die geschätzte humane Expositionsrate von LMG beruht dabei auf Messungen von ca. 3,6 µg LMG/kg Fisch, der innerhalb der EU gehandelt wurde [1, 6].

Nach dem MoE-Modell sollten Sicherheitsabstände von über 10.000 zum $BMDL_{10}$ in einem geringen Gesundheitsrisiko für die Bevölkerung resultieren. Wendet man einen Sicherheitsabstand von 10.000 auf obige $BMDL_{10}$ an, so ergäbe sich eine als mit wahrscheinlich geringem Risiko einzustufende humane Exposition von 2,0 µg LMG/kg KG pro Tag. Eine tägliche Aufnahme von bis zu 50 ng LMG/kg KG pro Tag ist demnach vertretbar.

Betrachtet man hierzu zusätzlich noch die Verstärkung der nitrosaminvermittelten Kanzerogenität von MG, so kann aus den entsprechenden Daten für die Langzeitgabe eine BMD (Steigerung der Aktivität des verwendeten Biomarkers für hepatische Präneoplasien) von ca. 1,4 mg/kg KG pro Tag extrapoliert werden [7]. Unter der Annahme der geschätzten humanen Exposition von 5-50 ng MG/kg KG pro Tag für die Europäische Union, ergeben sich nun Sicherheitsabstände von 280.000-28.000. Für einen Sicherheitsabstand von 10.000 ergäbe sich in diesem Fall eine als mit wahrscheinlich geringem Risiko einzustufende humane Exposition von 1,4 µg MG/kg KG pro Tag.

4.2 Toxikologische Bewertung von Malachitgrün nach dem TTC Konzept

Das TTC Konzept definiert unter Berücksichtigung spezifischer Anwendungskriterien für Substanzen mit bekannter chemischer Struktur nach oraler Aufnahme eine "virtuelle sichere Dosis". Mit dem TTC-Konzept lassen sich auch genotoxische Kanzerogene wie MG und LMG bewerten. Als virtuelle sichere Dosis für genotoxische Kanzerogene werden Dosen < 0,15 µg/Tag angesehen. Dieser Wert basiert auf dem toxikologischen Kanzerogenitätspo-

tential, das als empfindlichster toxikologischer Endpunkt innerhalb dieses Bewertungsschemas angesehen wird. MG und LMG erfüllen die TTC-Anwendungskriterien, da sie weder Aflatoxin-, N-Nitroso- noch Azoxy-Strukturelemente enthalten, keine Schwermetalle sind, sowie nicht zur Strukturklasse der TCDD-Kongenere, Steroide und Proteine gehören. Ferner wird festgestellt, dass aufgrund der verfügbaren Datenbasis die Exposition des Menschen gegenüber MG und LMG aus Nahrung und Trinkwasser genügend konservativ geschätzt werden kann. Dies führt für die Bewertung von MG und LMG unter Anwendung des TTC-Konzepts zu einem Wert von 0,15 µg/Tag [5].

4.3 Vergleich der toxikologischen Bewertung von Malachitgrün nach BMD/MoE- bzw. TTC-Konzept

Aus den mit dem BMD-/MoE-Konzept ermittelten Werten von 0,14 bzw. 2,0 µg MG bzw. LMG/kg KG pro Tag ergeben sich Werte von 120 bzw. 8,4 µg/Tag bezogen auf 60 kg Körpergewicht. Diese Werte liegen deutlich über der nach TTC-Konzept ermittelten Aufnahme für MG bzw. LMG von 0,15 µg/Tag [5].

5 Empfehlung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel

Die BfR-Kommission ist der Auffassung, dass MG bzw. LMG aufgrund der bisher für die beiden Substanzen beschriebenen toxikologischen Eigenschaften nicht in Lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden dürfen.

Für die toxikologische Bewertung von Rückständen/Kontaminationen von MG bzw. LMG in Lebensmitteln stellt das TTC-Konzept gegenüber anderen Modellen den konservativeren Ansatz dar und die BfR-Kommission empfiehlt, auch unter Berücksichtigung sensibler Bevölkerungsgruppen, aus toxikologischer Sicht den TTC-Wert von 0,15 µg/Tag für MG bzw. LMG für die gesundheitliche Bewertung von Rückständen in Lebensmitteln heranzuziehen.

6 Referenzen

1. WHO Food Additives, Series: 61, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food 2009, 37 ff
2. Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of leucomalachite green ECHA/RAC/CLH-O-0000001309-75-03/F vom 23.11.2010
3. Toxicological risk assessment a practical guide, Informa Healthcare USA, Inc 2008
4. JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Sixty-fourth meeting Rome, 8-17 February 2005
5. R. Kroes et al., Food and Chemical Toxicology 42 (2004) 65–83
6. A. Renwick, J.-C. Leblanc, W. Setzer, Food and Chemical Toxicology 48 (2010), 75-80
7. K.V. Rao and C.L. Fernandes, Tumori 82 (1996) 280-286.