

## **21. Sitzung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel**

Protokoll vom 16. Mai 2019

Die Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen der Bewertung von pharmakologisch wirksamen Stoffen und Tierarzneimittelrückständen in Lebensmitteln. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk zur Seite stehen.

Die Kommission besteht aus elf Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

### **TOP 1 Begrüßung und Annahme der Tagesordnung**

Der stellvertretende Vorsitzende begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer und fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Letztere wird ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

### **TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten**

Der stellvertretende Vorsitzende fragt sowohl mündlich als auch schriftlich ab, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

### **TOP 3 Publikation zu Chloramphenicol**

Es ist geplant, die Ergebnisse der Arbeit und Diskussionen der Mitglieder der Kommission zu Chloramphenicolrückständen in Lebensmitteln in einer gemeinsamen Publikation zu veröffentlichen. Hierzu wurden in früheren Sitzungen Aufgaben diskutiert und festgehalten. In der Zwischenzeit wurde ein erster Entwurf erstellt. In dieser Sitzung wird die Zielrichtung der Publikation weiter konkretisiert und einzelne Kommissionsmitglieder werden als Autoren für einzelne Abschnitte festgelegt.

Ziele des Artikels sollen die Darstellung und Interpretation der neueren Daten und Entwicklungen zum Thema Rückstände von Chloramphenicol sein (z.B. Isomere, Analytik, mögli-

ches natürliches Vorkommen in Futtermitteln, ggf. Unterschiede zur Betrachtung durch andere Gremien).

Es gibt einen Gesetzgebungsvorschlag der EU-Kommission<sup>1</sup>, für Chloramphenicol einen „Reference Points for Action“ (RPA) von 0,15 µg/kg festzulegen. Dieser Wert ist niedriger, als der Wert von 0,3 µg/kg, der 2014 von EFSA bewertet wurde.

#### **TOP 4 Kristallviolett – finalisierte Empfehlung der Kommission**

Einige Kommissionsmitglieder haben auf Basis der Arbeitsergebnisse der Kommission eine Empfehlung zu Kristallviolett erstellt. Der Entwurf der Empfehlung wurde auf der letzten Sitzung vorgestellt und diskutiert. Im Nachgang zur letzten Sitzung wurden hauptsächlich redaktionelle Änderungen vorgenommen, die zwischen dem Vorsitzenden und dem Geschäftsführer abgestimmt wurden.

Die aktuelle Fassung der Empfehlung wird den Kommissionsmitgliedern vorgestellt. Die Kommissionsmitglieder nehmen verschiedene weitere redaktionelle Änderungen vor. Die Kommissionsmitglieder nehmen die Empfehlung an und bitten den Geschäftsführer, das Verfahren zur Veröffentlichung auf der BfR-Internetseite der Kommission zu starten.<sup>2</sup>

#### **TOP 5 Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin**

Ein Mitarbeiter des BfR stellt das Dokument<sup>3</sup> der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) vor, in dem die methodischen Details zur Bewertung von nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffen beschrieben werden. RPAs sollen abgeleitet werden, um die Funktionsfähigkeit der Lebensmittelüberwachung zu gewährleisten. Daher sollen RPAs die im Rahmen der Lebensmittelüberwachung niedrigste sicher nachweisbare Menge (CC<sub>α</sub>) berücksichtigen. Werden Lebensmittel mit Gehalten oberhalb der RPAs gefunden, sollen diese gemäß des Lebensmittelrechts aus dem Markt entfernt werden. Bei allen Lebensmitteln, bei denen solche Stoffe nachgewiesen werden, soll geklärt werden, ob illegale Verwendungen zum Vorhandensein des Stoffes geführt haben.

<sup>1</sup> COMMISSION REGULATION (EU) .../... on reference points for action for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin and repealing Decision 2005/34/EC [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=pi\\_com:Ares\(2019\)152722](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=pi_com:Ares(2019)152722) (letzter Zugriff 24. September 2019)

<sup>2</sup> Dokument wurde veröffentlicht: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/toxikologische-einschaetzung-von-kristallviolett.pdf> (letzter Zugriff 24. September 2019)

<sup>3</sup> EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), HK Knutsen, J Alexander, L Barregård, M Bignami, B Bruschweiler, S Ceccatelli, B Cottrill, M Dinovi, L Edler, B Grasl-Kraupp, C Hogstrand, CS Nebbia, IP Oswald, A Petersen, M Rose, A-C Roudot, T Schwerdtle, G Vollmer, C Vleminckx, H Wallace, M Filipič, P Fürst, M O’Keeffe, A Penninks, R Van Leeuwen, K Baert, L Hooogenboom, 2018. Guidance update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin. EFSA Journal 2018. Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin. EFSA Journal 2018; 16(7):5332, 25 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5332> (letzter Zugriff 24. September 2019)

Mit dem beschriebenen Vorgehen möchte die EFSA ein einfaches pragmatisches Vorgehen ermöglichen um zu prüfen, ob bei der niedrigsten sicher nachweisbaren Menge in Lebensmitteln eine gesundheitliche Gefährdung von Verbraucherinnen und Verbrauchern vorliegt. Das Vorgehen ersetzt jedoch nicht eine vollständige Risikobewertung.

Je nach den Eigenschaften der jeweils zu bewertenden pharmakologisch wirksamen Stoffe werden unterschiedliche „Toxicological screening values“ (TSV) verwendet. Stoffe, die genotoxische Eigenschaften besitzen, oder bei denen zu vermuten ist, dass sie solche Eigenschaften besitzen, werden der Gruppe I zugeordnet, für die ein TSV von 0,0025 µg pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen wird (entspricht dem TTC-Wert für genotoxische Stoffe). Für die übrigen Stoffe wurden die von der *European Medicines Agency* (EMA) für Tierarzneimittel abgeleiteten ADI-Werte analysiert. Stoffe aus der Gruppe der (Gluko-) Kortikoide und solche mit Einfluss auf die Rezeptoren des Nerven- bzw. Reproduktionssystems wurden der Gruppe II zugeordnet, für die ein TSV von 0,0042 µg pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen wird (entspricht dem niedrigsten ADI-Wert der Wirkstoffe für diese Indikationen). Für die übrigen Stoffe (Gruppe III) soll ein TSV von 0,22 µg pro kg Körpergewicht pro Tag verwendet werden (entspricht dem niedrigsten ADI-Wert der Wirkstoffe für die übrigen Indikationen).

Für die Abschätzung der Exposition sollen der RPA als Gehalt in den Lebensmitteln sowie der „Feed Additive Consumer Exposure“ (FACE)-Rechner der EFSA genutzt werden (siehe TOP 8).

Sofern die geschätzte Exposition unterhalb des TSV liegt, kann der RPA auf Höhe der niedrigsten sicher nachweisbaren Menge festgelegt werden. Sofern die geschätzte Exposition den TSV übersteigt, muss geprüft werden, ob die Analysenverfahren verbessert werden können, damit niedrigere Mengen quantifiziert werden können, oder ob alternativ eine substanzspezifische Risikobewertung durchgeführt werden kann.

Die Kommissionsmitglieder diskutieren, dass bestimmte Stoffgruppen von diesem Standardverfahren ausgeschlossen sind; hierzu zählen antiparasitäre Pestizide, anorganische Stoffe, sowie Stoffe die Blutdyskrasien (aplastische Anämie) oder bestimmte Allergien verursachen. Auch sind die Stoffe ausgeschlossen, die vom TTC-Konzept für genotoxische Stoffe ausgeschlossen sind. Für die genannten Stoffe müsste jeweils eine substanzspezifische Risikobewertung durchgeführt werden.

Die Kommissionsmitglieder diskutieren die Zuordnung der Tierarzneimittel-Wirkstoffe zu den Gruppen II und III. Hierfür wurden die medizinische Indikation der Wirkstoffe verwendet; zu Gruppe II zählen das Nervensystem, das Reproduktionssystem und Kortikoide / Glukokortikolide, während zu Gruppe III infektiös- und entzündungshemmende Stoffe, Antiparasitika und weitere Stoffe zählen. Aus jeder Gruppe wurde der niedrigste ADI-Wert ausgewählt, um als Stellvertreter für die toxikologischen Eigenschaften des zu bewertenden Stoffes zu fungieren.

## **TOP 6 Rückstände von Tierarzneimitteln: Definition und Expositionsschätzung (EU/EMA/CVMP)**

Ein Gast stellt das Vorgehen der EMA für die Bewertung von Rückständen in tierischen Lebensmitteln nach der Behandlung der Tiere mit Tierarzneimitteln vor.

Um Rückstandshöchstmengen festzulegen, werden Untersuchungen zum Rückstandsverhalten im Tier vorgenommen. Dabei wird auch auf Abbauprodukte des Wirkstoffs geachtet. Aus diesen Daten wird die Rückstandsdefinition abgeleitet. In weiteren Studien wird der Zeitverlauf untersucht. D.h., je mehr Zeit seit der Behandlung des Tieres vergangen ist, desto geringer sind die nachweisbaren Rückstände im Tier (bzw. dem tierischen Lebensmittel). Die Gehalte im tierischen Lebensmittel nach der festgelegten Wartezeit werden genutzt, um die Rückstandshöchstmenge (*maximum residue limit*, MRL-Wert) festzulegen.

Die Expositionsschätzung (*theoretical maximum daily intake*; TMDI) erfolgt unter Annahme des MRL als Gehalt (bzw. dem *95/95 tolerance limit*) und einer Modelldiät sowie ggf. der Korrektur zwischen Rückstandsdefinition und Gesamtrückstand. Andere Gremien verwenden statt des MRL auch die mittlere Rückstandshöhe (*estimated daily intake*; EDI).

Die Kommissionsmitglieder diskutieren, dass vergleichende Metabolismusstudien am Nutztier und an den Tierspezies der toxikologischen Untersuchungen nötig sind. So kann belegt werden, dass die Ergebnisse relevant füreinander sind. Der Gast bestätigt, dass solche Überlegungen bzw. Untersuchungen regelmäßig in die Bewertung eingehen. Aufgrund von unterschiedlichen Methoden der Expositionsschätzung, können – auch bei gleicher Datenlage – verschiedene Gremien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Es wird diskutiert, ob verfügbare Humandaten bei der Bewertung von Tierarzneimitteln berücksichtigt werden; dieses wird bestätigt.

## **TOP 7 Diätetische Expositionsschätzung im Rahmen der JECFA-Bewertungen von Tierarzneimitteln**

Ein Mitarbeiter des BfR stellt die Methoden der diätetischen Expositionsschätzung vor, welche das *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) im Laufe der Zeit angewandt hat. Prinzipiell ist die Exposition das Produkt aus Gehalt (Konzentration) im Lebensmittel und der verzehrten Menge des Lebensmittels. Dabei können für die Parameter unterschiedlichen Annahmen getroffen werden. Für die Gehalte können beispielsweise der Rückstandshöchstgehalt oder der mittlere Rückstandsgehalt gewählt werden. Für die verzehrte Menge können Modelldiäten oder Ergebnisse von Verzehrsstudien gewählt werden. Aus Verzehrsstudien werden je nach Fragestellung der Median oder das 97,5. Perzentil bestimmt, wobei auch der Anteil der Verzehrer des Lebensmittels berücksichtigt werden kann.

Ursprünglich haben EMA und JECFA das Modell TMDI angewandt, bei dem der Rückstandshöchstgehalt und eine Modelldiät verwendet werden (vgl. TOP 6). Später verwendete JECFA statt des MRL die mittlere Rückstandshöhe und die Modelldiät; dieses Modell führt zum *estimated daily intake* (EDI).

In neueren Bewertungen verwendet JECFA grundlegend andere Expositionsschätzungen, die auf Auswertungen von weltweiten Verzehrdaten beruhen. Für Expositionen aus längerfristigem Verzehr werden die höchste Exposition (mittlerer Gehalt, 97,5. Perzentil des mittleren Verzehrs) aus einem Lebensmittel und die mittlere Exposition (mittlere Gehalte, Median des mittleren Verzehrs) der übrigen Lebensmittel addiert (*global estimate of chronic dietary exposure*, GECDE). Dabei wird angenommen, dass eine Präferenz für eine Lebensmittelgruppe besteht, während der Verzehr der übrigen Lebensmittel dem Mittel entspricht.

Als neue Entwicklung bewertet JECFA Wirkstoffe auch hinsichtlich ihrer akuten Wirkung. Hierfür werden hohe Rückstandsgehalte (95. Perzentil) und hohe Verzehrsmengen (97,5.

Perzentil der Verzehrer an einem Tag) berücksichtigt (*global estimate of acute dietary exposure*, GEADE).

Die Kommissionsmitglieder diskutieren über die Vor- und Nachteile, statt der Modelldiät Verzehrsdaten für die Expositionsschätzung heranzuziehen. Dadurch kann der tatsächliche Verzehr auch von Kindern und die Besonderheiten in verschiedenen Regionen berücksichtigt werden. Je nach Region und Lebensmittel ist der Verzehr der Lebensmittel höher oder niedriger als in der Modelldiät angenommen wird. Wenn sich Verzehrsgewohnheiten ändern, kann dieses berücksichtigt werden, indem neue Verzehrsstudien durchgeführt werden. Der Ansatz, die Verzehrsmenge der bewerteten Spezies zu verwenden, wird bei der Extrapolation von MRL auf andere Spezies kritisch gesehen, da es dann zu Über- oder Unterschätzungen der Exposition kommen kann. Es wird angemerkt, dass die Ernährungsgewohnheiten von bestimmten Gruppen – wie beispielsweise Veganern – nur schlecht in den meisten Verzehrsstudien abgebildet sind.

### **TOP 8 Feed additive consumer exposure (FACE) calculator**

Ein Mitarbeiter des BfR stellt das FACE-Tool der EFSA vor. Dabei wird auf die Unterschiede zwischen langfristigem und kurzfristigem Verzehr und dessen Einfluss auf die Analyse von Verzehrsdaten aus Verzehrerhebungen eingegangen. Ein weiterer kritischer Punkt bei der Transformation von Verzehrsdaten sind die Rezepturen, mit denen von zubereiteten Speisen auf die Rohprodukte zurückgeschlossen wird.

Für das FACE-Tool wurden durch EFSA alle verfügbaren nationalen Verzehrsstudien analysiert und in Verzehrsmengen von Rohprodukten (*raw agricultural commodities*, RAC) überführt. Daraus hat EFSA eine Webseite erstellt, mit deren Hilfe die Exposition gegenüber Stoffen in tierischen Lebensmitteln berechnet werden kann. Die Ergebnisse werden dann getrennt für die Bevölkerungsgruppen dargestellt, wobei kurzzeitiger und langfristiger Verzehr berücksichtigt werden. Es wird betont, dass die Vorhersagen einer sorgfältigen Analyse bedürfen, da die zugrundeliegenden Studien zum Teil nicht vergleichbar sind.

Die Kommissionsmitglieder diskutieren über Möglichkeiten, durch die die Datenerhebung für Verzehrsstudien vereinfacht und ggf. zuverlässiger werden könnte; zum Teil werden bestimmte Ansätze jedoch als nicht praktikabel angesehen. Rückstände können sich im Rahmen der Verarbeitung (z.B. Braten, Konservieren) verändern; solche Reaktionsvorgänge werden momentan nicht routinemäßig bei der Bewertung berücksichtigt. Die Kommissionsmitglieder erkundigen sich, wie sie Zugang zum Modell bzw. zu den zugrundeliegenden Studien bekommen können. Das Modell kann nach Registrierung auf der EFSA-Homepage verwendet werden; der Zugang zu den zugrundeliegenden Studien ist momentan nicht bzw. kaum möglich.

### **TOP 9 Verschiedenes / Aktuelles**

- Nachweis von Malachitgrün in Fischen

Es wird über Presseberichte zu Nachweisen von Malachitgrün in Fischen aus Bayern berichtet. Ein Kommissionsmitglied ergänzt, dass das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) und das Landratsamt Freising dazu detaillierte Informationen

auf deren Homepages veröffentlicht haben.<sup>4</sup> Es wird berichtet, dass im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans (NRKP) Lebensmittel-Proben tierischen Ursprungs auf deren Malachitgrüngehalte untersucht werden.

Der stellvertretende Vorsitzende bedankt sich bei den Anwesenden für ihre Teilnahme und schließt die Sitzung. Eine Abfrage für den Termin der nächsten Sitzung der Kommission wird zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

---

4

[https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/arzneimittelrueckstaende/et\\_wildfischmonitoring\\_moos\\_ach\\_isar.htm](https://www.lgl.bayern.de/lebensmittel/chemie/arzneimittelrueckstaende/et_wildfischmonitoring_moos_ach_isar.htm)

<https://www.kreis-freising.de/pressemitteilungen/details/news/detail/News/weitere-informationen-und-chronologie-zu-mit-malachitgruen-belasteten-fischen.html>

(jeweils letzter Zugriff 24. September 2019)