

4. Sitzung der BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel

Protokoll vom 9. November 2010

Die BfR-Kommission für pharmakologisch wirksame Stoffe und Tierarzneimittel wurde 2008 neu gegründet. Aufgabe der aus zwölf externen, unabhängigen Sachverständigen bestehenden Kommission ist die Beratung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) hinsichtlich der Bewertung von Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe und Tierarzneimitteln in Lebensmitteln. Die Kommission unterstützt das BfR bei der gutachterlichen Evaluierung wissenschaftlicher Arbeiten sowie bei der Erstellung wissenschaftlicher Gutachten. In Krisenfällen berät die Kommission das BfR in kritischen Fragen wie einer Grenzwertüberschreitung von zugelassenen Tierarzneimitteln und nicht zugelassenen pharmakologisch wirksamen Stoffen in importierten Fisch- und Fleischprodukten.

1 Genehmigung der Tagesordnung und des Protokolls

Die Tagesordnung der 4. Sitzung und das Protokoll der 3. Sitzung wurden einvernehmlich angenommen.

2 Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenskonflikten

Es lagen keine Interessenskonflikte vor.

3 Verwendung des Threshold of Toxicological Concern (TTC-Konzept) zur Ableitung von Referenzwerten

3a Das TTC-Konzept – Historie, Hintergründe, Anwendungen und Probleme unter besonderer Berücksichtigung der Pestizide

Das TTC-Konzept wird in der Toxikologie verwendet, um Stoffe zu bewerten, für die nicht genügend toxikologische Studien zur Ableitung entsprechender Grenzwerte vorliegen. Bei der Entwicklung dieses Konzeptes wurden vor allem die Endpunkte Kanzerogenität und Mutagenität betrachtet. Es wurden bestimmte Stoffklassen nach Struktur und Toxizität gebildet, denen nach umfassenden Metaanalysen sogenannte Schwellenwerte zugewiesen wurden. Unterhalb dieser Schwellenwerte ist nicht mit einem gesundheitlichen Risiko für den Verbraucher zu rechnen. Generell ausgeschlossen aus dieser Betrachtung wurden Schwermetalle, Aflatoxine, Azoxy- und Nitroso-Verbindungen sowie polyhalogenierte Dibenzofurane und Biphenyle.

Es wurden Anwendungsbeispiele für das TTC-Konzept aus dem Bereich der Pestizide erläutert.

Generell kann das TTC-Konzept auch für die Bewertung von Tierarzneimitteln, für die kein ADI-Wert (Acceptable daily intake) vorliegt, unter der Voraussetzung dass eine genaue Darstellung der betrachteten Endpunkte sowie die Darstellung von Lücken Berücksichtigung finden, angewendet werden.

3b

Chloramphenicol ist ein Breitbandantibiotikum, bei dem aufgrund seines toxikologischen Profils und einer sehr geringen Datenbasis kein ADI-Wert abgeleitet werden konnte. Es ist in Tabelle 2 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 gelistet und darf daher Tieren die zur Lebensmittelgewinnung dienen, nicht verabreicht werden. Es wurden die toxikologischen Eigenschaften von Chloramphenicol dargestellt und anschließend beschrieben, ob das TTC-Konzept

auf diesen Stoff anwendbar ist. Dabei wurde erläutert, dass das Krankheitsbild der Aplastischen Anämie, das mit einer Inzidenz von 1:30.000 beim Menschen auftritt, (bislang) nicht im Tiermodell abgebildet werden kann.

Die Kommission kam zu dem Schluss, dass es nicht möglich ist, mit Hilfe des TTC-Konzeptes einen unbedenklichen Schwellenwert für Chloramphenicol festzulegen. Bei der Anwendung des TTC-Konzeptes müssen für alle toxikologisch relevanten Endpunkte Werte festgelegt werden. Für die Nitroso-Metabolite des Chloramphenicols sowie für die Aplastische Anämie ist dies allerdings nicht möglich.

4 Für welche pharmakologisch wirksamen Substanzen werden Referenzwerte benötigt?

Es wurde eine Liste von Stoffen vorgestellt, die keinen ADI-Wert besitzen. Dazu gehören Stoffe aus der Tabelle 2 der Verordnung (EU) Nr. 37/2010, Stoffe aus der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung (die die Umsetzung der Richtlinie 96/22/EG in nationales Recht darstellt) sowie Stoffe, die einem Anwendungsverbot nach Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 unterliegen. Für einige dieser Stoffe gibt es sogenannte Mindestleistungsgrenzen (MRPL-Werte) oder Recommended Concentrations (RC). Diese Werte sind jedoch rein analytisch begründet. Zukünftig werden Reference Points for Action (RPA) nach den Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 etabliert, jedoch ist deren Umsetzung zurzeit noch offen.

Diese Stoffe und damit auch die MRPL-/RC-Werte sollten vorrangig einer Risikobewertung unterzogen werden, damit Rückstände pharmakologisch wirksamer Substanzen in Lebensmitteln, die zum Beispiel im Rahmen des nationalen Rückstands-Kontrollplans (NRKP) gefunden werden, besser beurteilt werden können. Daher sollten zunächst Kriterien aufgestellt werden, um die Stoffe ohne ADI/MRL aus der Liste nach ihrer Priorität zu ordnen.

Folgende Auswahlkriterien wurden vorgeschlagen:

- Stoffe für die MRPL-Werte festgelegt sind,
- Stoffe für die RC-Werte existieren,
- natürliche Hormone,
- endogen vorkommende Stoffe und
- Stoffe mit akuter pharmakologischer Wirkung.

Außerdem sollten die vermarkteten Mengen von Tierarzneimitteln, Haltungsbedingungen der Tiere sowie die Häufigkeit der Meldungen von Rückstandsbefunden im Rapid Alert System betrachtet werden.

Die Kommission stellte fest, dass für Chloramphenicol aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes die Nulltoleranz gelten sollte, da für den Endpunkt Aplastische Anämie kein Schwellenwert ableitbar ist. Weiterhin wurde beschlossen auf der nächsten Sitzung den Stoff Malachitgrün mit Hilfe des TTC-Konzeptes zu bewerten.