

## Gesundheitliche Bewertung von Chloramphenicol (CAP) in Lebensmitteln

Stellungnahme des BgVV vom 10. Juni 2002

Eine aktuelle und zusammenfassende Bewertung von CAP in Lebensmitteln unter Berücksichtigung aller bisher vom BgVV abgegebenen Stellungnahmen und unter Einbeziehung der Stellungnahme der DG SANCO (April 2002) stellt sich wie folgt dar:

### Risikobewertung

Bei der Beurteilung von Chloramphenicol durch das Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) wurde festgestellt, dass kein ADI (Acceptable Daily Intake) ableitbar war, weil kein Schwellenwert für die Auslösung der aplastischen Anämie beim Menschen bekannt ist, positive Genotoxizitätstests vorlagen und weitere Toxizitätsstudien unvollständig waren. Weiterhin wurde vom CVMP ausgeführt, dass zusätzliche Daten zur Ableitung eines ADI und eines MRL (Maximum Residue Level) erforderlich wären. Da aber die erforderlichen Studien nicht zur Verfügung gestellt wurden, empfahl der Ausschuss die Aufnahme in Anhang IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates "Zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs" vom 26.6.1990. Die Aufnahme in Anhang IV hat wegen des Wortlautes von Artikel 5 der Verordnung 2377/90/EWG zur Folge, dass Rückstände von Chloramphenicol in jeder Konzentration als eine Gefahr für die Gesundheit des Verbrauchers angesehen werden müssen. Über die Größe des Risikos ist dadurch nichts ausgesagt. Dieses hängt u.a. von der Exposition ab. Aus epidemiologischen Studien lässt sich erkennen, dass bei sehr geringer Exposition zumindest das Risiko der aplastischen Anämie verschwindend gering wird, d.h. mit keinerlei Methodik mehr nachweisbar. Es wurde berichtet, dass gegenwärtig durchschnittlich 1,5 Fälle von aplastischer Anämie pro 1 Million Menschen auftreten, wobei davon ca. 15 % arzneimittelinduziert sind. Es ist nicht klar, inwieweit bei diesen 15 % therapeutische Gaben (im g-Bereich) von Chloramphenicol beteiligt sind (WHO, Technical Report Series 851, 1994).

Bei der Applikation von Chloramphenicol als Augentropfen (mg-Bereich) zeigen epidemiologische Studien, dass Nebenwirkungen in Form von aplastischen Anämien nicht erkennbar sind (Gardner, F.H. „Chloramphenicol Joint Scientific Programme“, Data submitted to WHO, 1990). Insofern ist der weitergehende Schluss erlaubt, dass Rückstandskonzentrationen, die zu Expositionen im µg-Bereich führen, keine nachweisbaren Gesundheitsgefährdungen nach sich ziehen (There are no data to implicate the presence of residues of CAP in foods consumed by humans as a cause of aplastic anaemia. Woodward, K.M., Vet. Hum. Toxicol. 33, 168-172 [1991]).

Die Seltenheit des Auftretens der aplastischen Anämie weist darauf hin, dass besondere Dispositionen innerhalb der Bevölkerung bei der Auslösung von aplastischen Anämien eine Rolle spielen könnten. Bei einer Risikoabschätzung könnte dann angenommen werden, dass eine Koinzidenz der Aufnahme von Chloramphenicolrückständen bei gleichzeitiger Disposition zur Auslösung von aplastischen Anämien unwahrscheinlich ist.

Ähnliche Überlegungen zur Wahrscheinlichkeit einer Verbraucherschädigung durch den Verzehr von Chloramphenicol kontaminierten Lebensmitteln im µg-Bereich treffen prinzipiell auch für das genotoxische und das damit möglicherweise verbundene kanzerogene Potential

zu. Bekannte genotoxische In-vivo-Befunde sind als nur schwach positiv zu werten und traten im Tierversuch bei Dosen von 50 bis 100 mg/kg KGW auf. Darüber hinaus werden wenige Einzelfälle von Leukämie auf die Verabreichung von CAP zurückgeführt; dabei wurden aber Dosen im g-Bereich über mehrere Tage verabreicht.

Es muss als unwahrscheinlich angesehen werden, dass µg-Dosen überhaupt Zielorgane zur Auslösung toxischer Wirkungen erreichen.

Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass durch die thermische Verarbeitung von Lebensmitteln der Chloramphenicolgehalt reduziert werden kann.

Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass CAP-Konzentrationen in Lebensmitteln im unteren µg/kg-Bereich kein quantifizierbares Risiko für den Konsumenten im Sinne des § 8 LMBG darstellen, aber die entsprechenden Lebensmittel nach § 15 LMBG nicht verkehrsfähig sind.

### **Labornachweis**

Im Rahmen der Europäischen Rückstandskontrolle gilt ein Kriterienansatz, der es den amtlichen Untersuchungseinrichtungen erlaubt, laboreigene Methoden einzusetzen, solange diese die nach Kommissionsentscheidung 93/256/EG bzw. deren Revisionsentwurf SANCO/1085/2000 geforderten Kriterien erfüllen. Dadurch sind variierende analytische Grenzen innerhalb der einzelnen Laboratorien möglich.

Auf der Sitzung der Kommission "Working Group on Residue Monitoring Plans" am 22.11.01 in Brüssel wurde eine mit den Mitgliedsstaaten abgestimmte Vereinbarung einer Mindestgrenze (Decision Limit) von  $\leq 0.3 \mu\text{g/kg}$  getroffen. Dabei stellte sich heraus, dass die Angaben der Laboratorien zu Nachweis- und Bestimmungsgrenzen immer noch auf sehr unterschiedlichen Interpretationen dieser Grenzen basieren. Es wurde explizit auf die Dringlichkeit der Harmonisierung der Leistungsfähigkeiten der Laboratorien hingewiesen. Aus diesem Grund sollen auch entsprechende Definitionen in den nationalen Rückstandskontrollplan für Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sowie für die Bedeutung und Anwendung des "Decision Limits" aufgenommen werden.

Dadurch entstehen Unsicherheiten im innergemeinschaftlichen Verkehr mit Lebensmitteln, wenn gleiche Chargen von verschiedenen Laboratorien mit Methoden, die verschiedene Nachweisgrenzen haben, untersucht werden. Um daraus resultierende Probleme im innergemeinschaftlichen Verkehr und der Drittlandeinfuhr von Lebensmitteln einschränken zu können, sollte der im Revisionsentwurf SANCO/1805/2000 verwendete Begriff des Decision limits verwendet werden, um von vornherein mögliche Missverständnisse zu vermeiden. Der Vorschlag eines Decision limits von  $0,3 \mu\text{g/kg}$  soll als Empfehlung aufgenommen werden, ab dem Maßnahmen nach § 15 LMBG erforderlich werden.