

Erweiterte Risikoabschätzung zu Rückständen von Chloramphenicol in Lebensmitteln

Stellungnahme vom 25. März 2002

Chloramphenicol wurde 1994 in der EU für die Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, durch die Aufnahme in Anhang IV der Ratsverordnung 2377/90 (EWG) verboten. Entsprechende Zulassungen wurden widerrufen. Das Verbot stützt sich auf verschiedene Sachverhalte: auf den Verdacht, dass Chloramphenicol beim Menschen aplastische Anämie auslösen kann, auf Hinweise auf ein genotoxisches Potential, die nicht durch geforderte neue Studien widerlegt wurden sowie auf weitere Mängel in Bezug auf die Vollständigkeit heute zu fordernder toxikologischer Untersuchungen (z. B. keine ausreichenden Studien zur Abklärung von möglicher Embryo/Fetotoxizität und Reproduktionstoxizität). Die Gründe für das Verbot sind im einzelnen in dem für die Bewertung maßgeblichen "Summary Report" des Europäischen Tierarzneimittelausschusses (CVMP) zusammengefasst. Im BgVV wird in Bezug auf die gesundheitliche Bewertung des Stoffes keine von diesem Bericht abweichende Auffassung vertreten.

Das Auftreten einer irreversiblen aplastischen Anämie als Folge einer Chloramphenicol-Exposition wird in der wissenschaftlichen Literatur übereinstimmend als sehr seltene Wirkung gewertet, für die kein Schwellenwert bekannt ist. Die Unmöglichkeit, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abzuleiten und einen NOEL ("no observed effect level") zu bestimmen sowie die relative Schwere dieser potentiellen Wirkung und die insgesamt unklare Datenlage zur vollständigen Charakterisierung möglicher weiterer toxikologischer Effekte führten zu der Entscheidung des CVMP, für Chloramphenicol keine annehmbare Tagesdosis (ADI) festzulegen und keine Höchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs vorzuschlagen. Folgerichtig wurde der Stoff in Anhang IV der VO (EWG) Nr. 2377/90 aufgenommen.

Diese Maßnahme ist im Sinne eines vorbeugenden Verbraucherschutzes richtig und konsequent. Die allgemeine Begründung entsprechend Artikel 5, Satz 1 der VO (EWG) Nr. 2377/90, dass Rückstände von Stoffen in Anhang IV „in jeder Konzentration eine Gefahr für die Gesundheit des Verbrauchers darstellen“, sollte jedoch nicht so interpretiert werden, dass jede Aufnahme auch kleinster Mengen an Chloramphenicol oder anderer Substanzen, die in Anhang IV aufgenommen wurden, zwangsläufig zu einer nachweisbaren Schädigung eines Verbrauchers führen wird.

In diesem Zusammenhang bezieht sich die BgVV-Stellungnahme vom 4.3.02 auf eine Risikoabschätzung für eine begrenzte Anzahl von Verbrauchern, die ein Müsli-Produkt, das mit einem Zusatz von Chloramphenicol kontaminiertem Honig hergestellt worden war, zu sich nahmen. Bei einem errechneten Gehalt von 0,6 µg Chloramphenicol/kg Müsli, ergab sich für einen begrenzten Zeitraum eine geschätzte Aufnahme von deutlich weniger als 1 µg Chloramphenicol. Die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Gesundheitsschadens bei einer derart geringen Exposition wurde insbesondere auf der Grundlage von epidemiologischen Daten zur Inzidenz von aplastischer Anämie diskutiert und als äußerst gering eingestuft. Diese Einschätzung des BgVV bezog u.a. folgende wissenschaftliche Erkenntnisse bzw. Überlegungen mit ein (siehe BgVV-Bericht vom 4.3.02):

- "Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass durchschnittlich 1,5 Fälle von aplastischer Anämie pro 1 Million Menschen auftreten, wobei davon ca. 15 % arzneimittelindu-

ziert sind. Es ist nicht klar, inwieweit bei diesen 15 % therapeutische Gaben von Chloramphenicol (im g-Bereich) beteiligt sind (WHO, Technical Report Series 851, 1994)."

- Nach Gardner, F.H. (1990) "Chloramphenicol Joint Scientific Programme" [Data submitted to WHO] zeigen epidemiologische Studien, dass bei humanmedizinischer Applikation von Chloramphenicol als Augentropfen (Dosen im mg-Bereich) keine nachweisbaren Nebenwirkungen in Form von aplastischen Anämien auftreten. Diese Aussagen werden auch in neueren Untersuchungen bestätigt [z.B. Wiholm, B.E. (1998) Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies, BMJ, 316, 666].
- Die Seltenheit der Chloramphenicol-induzierten Fälle von aplastischer Anämie weist auch darauf hin, dass vermutlich besondere Dispositionen innerhalb der Bevölkerung bei der Auslösung dieser Arzneimittelreaktion eine erhebliche Rolle spielen. Bei einer Risikobetrachtung sollte daher einbezogen werden, dass bei noch niedrigeren Dosen eine Koinkidenz der Aufnahme einer für die Auslösung der Krankheit ausreichenden Menge an Chloramphenicol und einer vorliegenden Disposition zur Reaktion aplastische Anämie sehr unwahrscheinlich ist.

Ähnliche Überlegungen zur Wahrscheinlichkeit einer Verbraucherschädigung durch den Verzehr von Chloramphenicol kontaminiertem Müsli 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.

Hinsichtlich des Gefährdungspotentials bestehen keine Widersprüche zwischen der Bewertung der europäischen Gremien und der Einschätzung der Gutachter Mutter und Daschner ("Mögliche gesundheitliche Auswirkungen von Chloramphenicolrückständen in Garnelen auf den Menschen"). Bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens aplastischer Anämien beziehen allerdings Mutter und Daschner keine epidemiologischen Daten zur Häufigkeit der toxischen Effekte mit ein, sondern bleiben auf der Stufe der Gefahrenerkennung stehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in Bezug auf das Gefährdungspotential von Chloramphenicol in der EU und international (JECFA, Codex Alimentarius) übereinstimmend die Auffassung vertreten wird, dass die Anwendung des Stoffes bei lebensmittelliefernden Tieren auf der Basis des gegenwärtigen Erkenntnisstandes abzulehnen ist, da keine wissenschaftlich begründbaren gesundheitlich unbedenklichen Konzentrationen in Lebensmitteln angegeben werden können. An dieser Datenlage hat sich seit dem Verbot des Stoffes grundsätzlich nichts geändert, so dass aus unserer Sicht ein Fachgespräch zur gesundheitlichen Bewertung von Chloramphenicol nicht notwendig erscheint.

Das BgVV wird sich mit seinen Möglichkeiten dafür einsetzen, dass für Stoffe in Anhang IV eine Diskussion innerhalb der EU darüber geführt wird, ob sich Konzentrationsbereiche mit hinnehmbarem Restrisiko für die Gesundheit der Verbraucher finden lassen. Gegenwärtig gibt es für die Überwachung keine verlässlichen Hinweise, in welchen Konzentrationsbereichen mit welchen Maßnahmen noch relevante Risikominderungen erzielt werden können.