

# Rückstandstoxikologie

*Prof. Dr. Hanspeter Naegeli*

Universität Zürich  
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie

## Programm

- Rechtsgrundlage
- Risikoabschätzung & -management
- NOEL, ADI (TDI), MRL, MRPL, Wartezeiten
- Zugelassene Wirkstoffe
- Verbotene Wirkstoffe
- Aktuelle Herausforderungen

## Rückstände in Lebensmitteln



- **Risikotyp "Medusa"**
  - Ausmass des Schadens: gering
  - Eintrittswahrscheinlichkeit: ungewiss
  - Mobilisierungspotenzial: hoch
- **Uneinigkeit über Schadenspotenzial**
  - Rückstände werden von Verbrauchern als grosse Gefahr wahrgenommen
  - Ursache für Vertrauensverlust in die Lebensmittelproduktion
  - Standortfaktor für internationale Konkurrenzfähigkeit

Hans-Jörg Heiz, Monitoring

**Das nationale Fremdstoffuntersuchungsprogramm**

## FIV (Stand: 15. Oktober 2010)

Fremd- und Inhaltsstoffverordnung

817.021.23

### **3a Liste der zugelassenen Höchstkonzentrationen für Rückstände (Grenzwerte) pharmakologisch wirksamer Stoffe**

Die zulässigen Höchstkonzentrationen von Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe richten sich nach Tabelle 1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009<sup>14</sup> über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs.

VERORDNUNG (EU) Nr. 37/2010 DER KOMMISSION

vom 22. Dezember 2009

über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs

(Text von Bedeutung für den EWR)

- 2 Tabellen
  1. Zulässige Stoffe: von Abamectin bis Zinksulfat
  2. Verbotene Stoffe: von Aristolochia bis Ronidazol
- 470/2009: Referenzwerte für behördliche Massnahmen bei der Anwendung von verbotenen oder nicht zugelassenen Wirkstoffen

## Die toxikologische Risikoanalyse

**Risk = Hazard x Exposure**

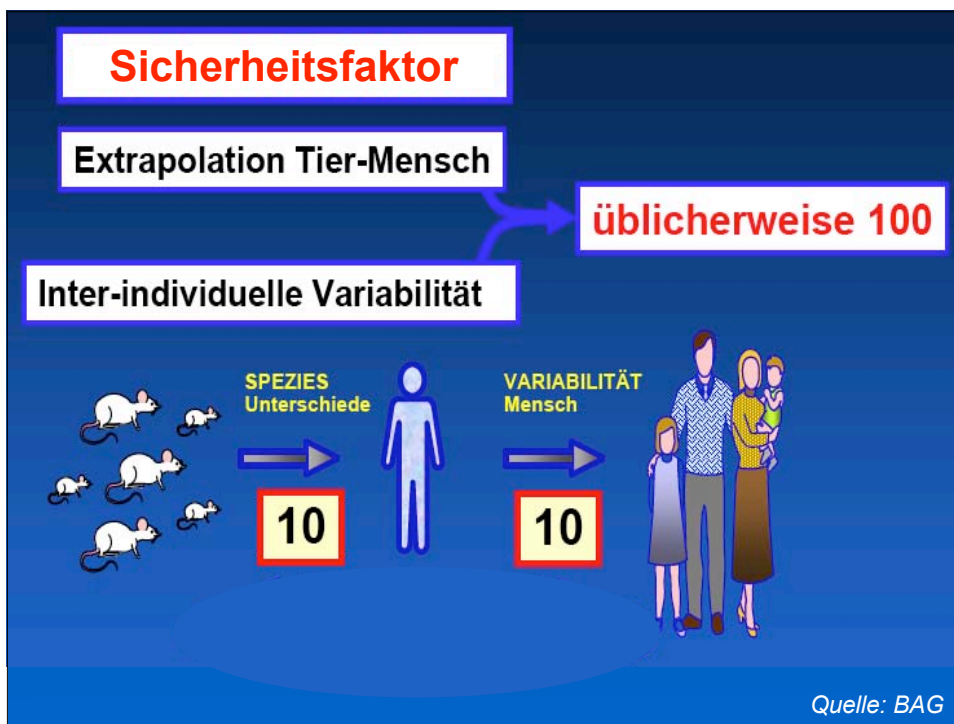
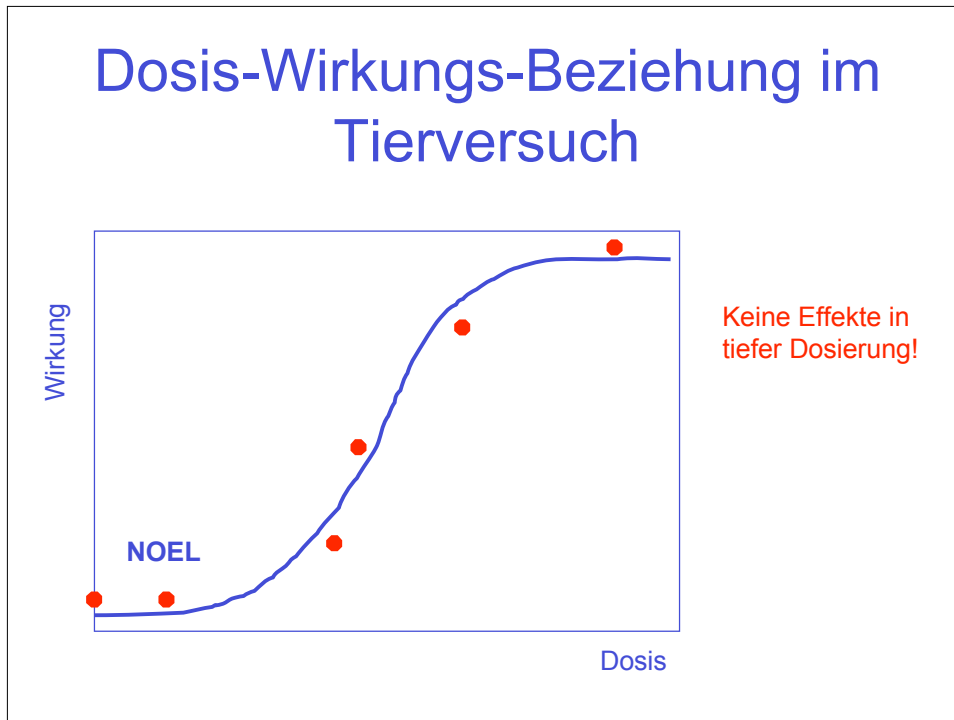
**Risk**,  
Gesundheitsgefährdung  
**Hazard**, Giftigkeit der  
Substanz  
**Exposure**, Aufnahme (z.B.  
über Lebensmittel)

*Dosis facit venenum*

„Was ist das nit  
Gifft ist? Alle  
Ding sind Gifft  
und nichts ohn  
Gifft. Allein die  
Dosis macht, das ein  
Ding kein Gifft ist.“

Paracelsus (1493-1541)





## Festlegung von Grenzwerten in Lebensmitteln

**NOEL** **No Observable Effect Level**: empfindlichster Parameter bei empfindlichster Spezies (toxikologische oder pharmakologische Studien)

↓ **Sicherheitsfaktor**

**ADI (TDI)** **Acceptable Daily Intake (Tolerable Daily Intake)**: Rückstandsmenge, die täglich und lebenslang ohne gesundheitliche Gefahr von einer Person mit der Nahrung aufgenommen werden kann

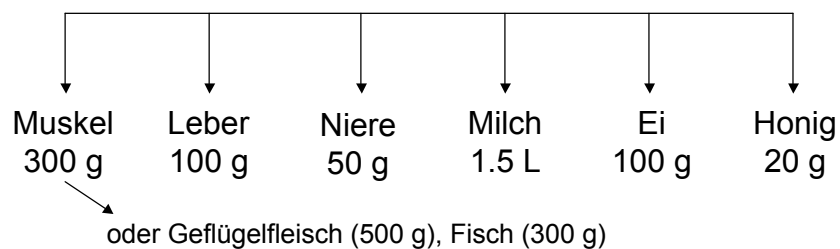
↓ **Aufteilung des ADI-Wertes auf Lebensmittelkorb**

**MRL** **Maximal Residue Limit (Rückstandshöchstmenge)**

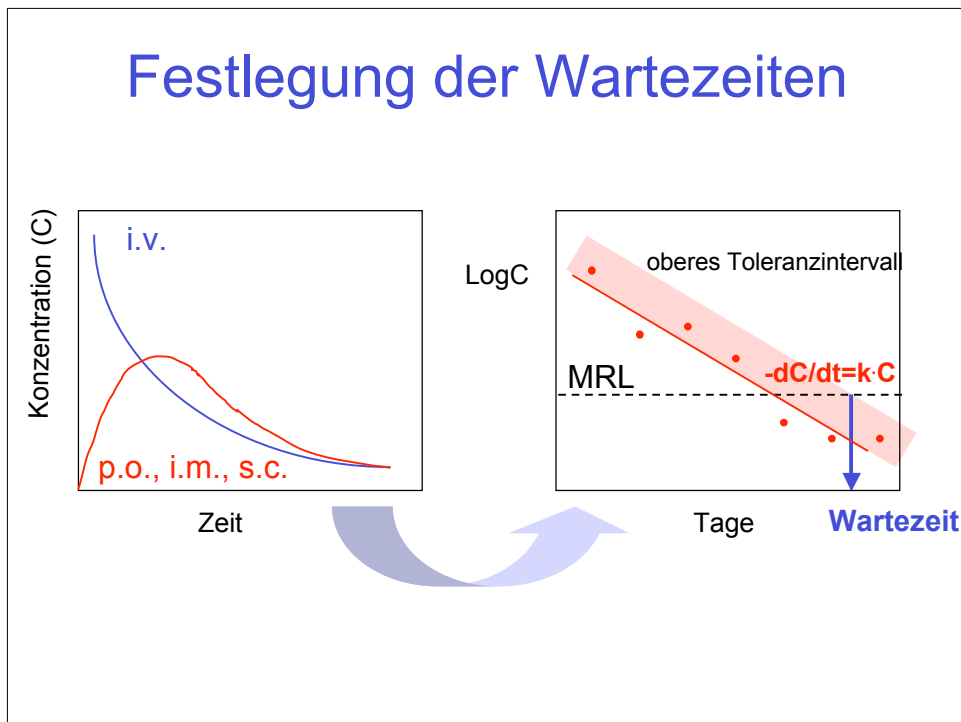
## Annehmbare Tagesdosis (ADI)



### Rückstandshöchstkonzentrationen (MRL)



Es wird angenommen, dass täglich dieser Warenkorb konsumiert wird und dass dieser lebenslanglich die maximal zulässigen Rückstände enthalten kann



## Vorgehen bei Verdachtsfall: Analytik

- Screening- und Bestätigungsmethoden
- z.B. Positiver Delvotest → keine Überschreitung der MRLs

Positive test: violet = Non-Complying Milk

Negative test: yellow Complying milk

The photograph shows a row of seven test tubes. The first four tubes on the left contain a violet liquid, corresponding to the 'Positive test: violet = Non-Complying Milk' label. The last three tubes on the right contain a yellow liquid, corresponding to the 'Negative test: yellow Complying milk' label.

## Beispiel: Abamectin

- Antiparasitikum
- NOEL auf Grund der Neurotoxizität beim Hund: 0.25 mg/kg Körpergewicht/Tag
- Sicherheitsfaktor: 100
- ADI: 0-2.5 µg/kg Körpergewicht
- MRLs: z.B. 10 µg/kg Fett, 20 µg/kg Leber beim Rind



## Collective human food poisoning by clenbuterol residues in veal liver

- 22 Patienten litten unter
  - Tremor
  - Schwindel
  - Tachykardie
  - Kopfweg
  - Erbrechen
- 1-3 Stunden nach dem Genuss von Kalbslebern
- 200 g Leber enthielten 75-100 µg Clenbuterol



*Pulce et al., Vet. Hum. Toxicol. 33, 1991, pp. 480-481*

## Clenbuterol

- $\beta_2$ -Sympathomimetikum (z.B. Bronchodilatation)
- NOEL (Reproduktionstoxizität, Ratte): 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$
- Sicherheitsfaktor: 100
- Toxikologischer ADI: 0-0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$
- Pharmakologischer NOEL, Mensch: 0.04  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG
- Sicherheitsfaktor: 10
- Pharmakologischer ADI: 0-0.004  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG/Tag

## MRL für Antibiotika: Enrofloxacin

- Wirkung: Hemmung der bakteriellen Gyrase
- NOEL (Arthropathie bei Welpen): 3 mg/kg KG/Tag
- Toxikologischer ADI: 0-30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$
- Mikrobiologischer ADI: 0-6.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$

$$\text{Mikrobiologischer ADI } (\mu\text{g}/\text{kg}) = \frac{\text{MHK}_{50} (0.124 \mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{täglicher Fäkalbolus (150 ml)}}{\text{freie Fraktion der oralen Dosis im Dickdarm (0.05)} \times \text{Körpergewicht (60 kg)}}$$

- Grenzwerte: Summe von Enrofloxacin und Ciprofloxacin





## Beurteilung von Benzylpenicillin

- Kein NOEL
- Kein ADI
- WHO:
  - “the daily intake of penicillins from food should be kept as low as practicable”
- Problem: Allergien, Fermentationshemmung
- MRLs:
  - 50 µg/kg für Fleisch
  - 4 µg/kg für Milch



## Urticaria (Allergietyp I)



## Morbilliformes Arzneimittelexanthem (Allergietyp IV)



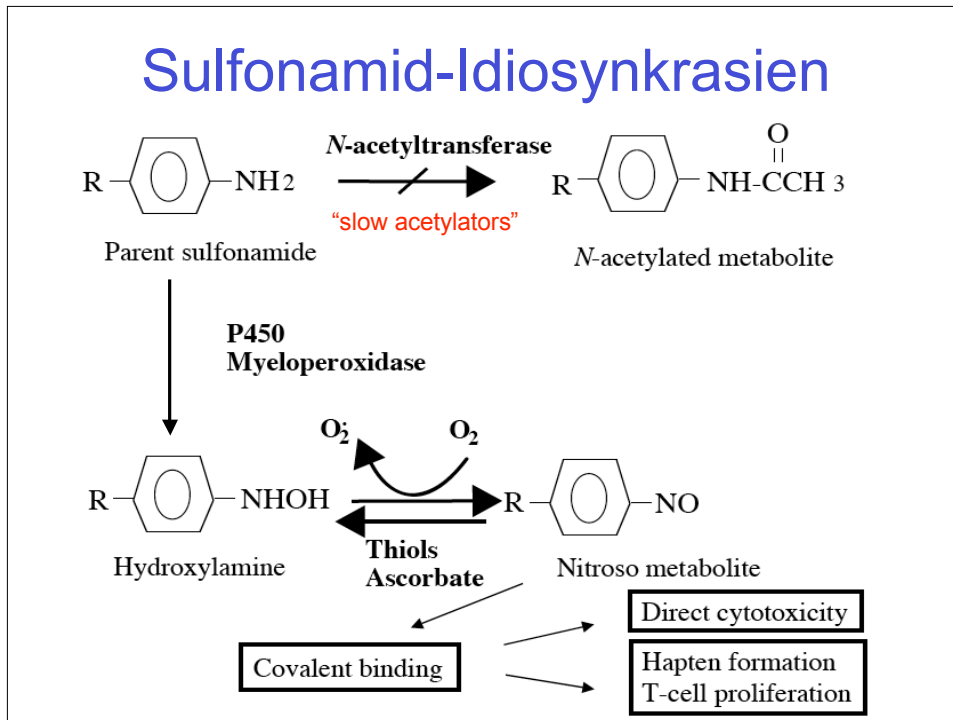
Ungemütlich, aber harmlos



Erythema annulare

## Beurteilung der Sulfonamide

- NOEL: 5.0 mg/kg (Hyperplasie der Schilddrüse bei Ratten und Schweinen)
- Sicherheitsfaktor: 100
- ADI: 0-50 µg/kg KG/Tag
- Idiosynkrasien beim Mensch (2-3%)
  - WHO: „ the MRLs should be set as low as practically achievable following good practice in the use of veterinary drugs“
- MRL: Summe aller Sulfonamide



## Sulfonamide-Idiosynkrasien



Verschiedene Hautmanifestationen, u.a.:

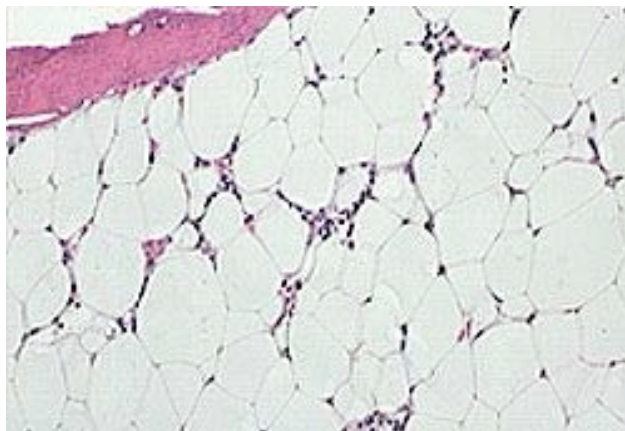
- Erythema multiforme
- Stevens-Johnson-Syndrom (Fieber, Beteiligung der Schleimhäute)
- Toxische epidermale Nekrolyse (> 30% der Haut)

Toxische epidermale  
Nekrolyse  
Mortalität bis 40%

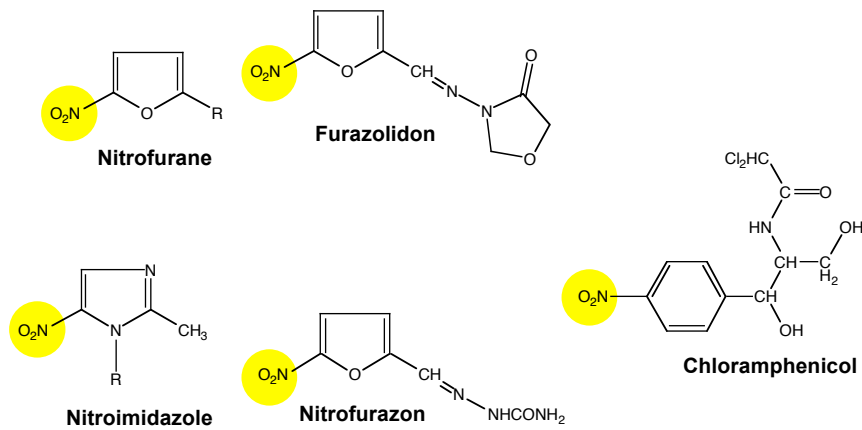


## Chloramphenicol-Unverträglichkeit

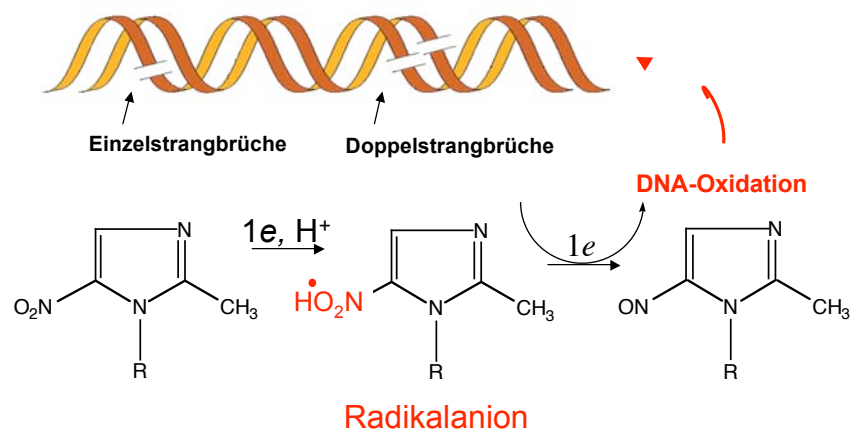
- Tödliche aplastische Anämie
- Inzidenz unter Therapie, 1:30'000



## Nitrofurane und ähnliche Nitro-Verbindungen

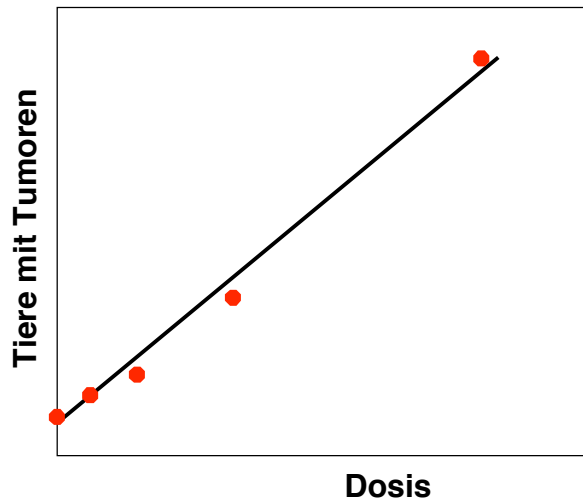


## DNA-Schädigung durch Nitroimidazole und Nitrofurane



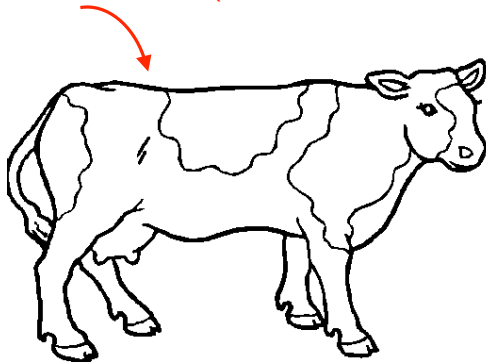
## Genotoxische Wirkung

- Kein Schwellenwert
- Irreversible Wirkung (Gen-Mutationen)



## Behördliche Massnahme bei nicht zugelassenen Wirkstoffen?

Antibiotikum (nicht für Nutztiere zugelassen)



Befund (Fleisch)  
0.82 µg/kg **Beanstandung?**

## MRPL = Minimum Required Performance Limit

- Geforderte Mindestleistungsgrenze
- Mindestkonzentration eines Stoffes, die gemessen und bestätigt werden muss
- $MRPL < MRL$
- Referenzwert für nicht-zugelassene Wirkstoffe
- Beispiele:
  - Nitrofurane: 1 µg/kg; Chloramphenicol: 0.3 µg/kg

## Aktuelle Herausforderungen

- Therapienotstand, Umwidmungen
- Kommunikation mit Öffentlichkeit
- Risiken des Antibiotika-Einsatzes
- Interpretation der Analytik
- Massnahmen bei Anwendung nicht zugelassener Wirkstoffe
- Anthropogene und natürliche Kontaminanten

