



Festlegung von Rückstandshöchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe in Tierarzneimitteln

Einführung

Für pharmakologisch wirksame Stoffe, die in Tierarzneimitteln für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, eingesetzt werden sollen, müssen Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRL) festgelegt werden. Rechtliche Grundlagen dieses Verfahrens sind die Verordnung (EG) Nr. 470/2009¹, die die zuvor gültige Verordnung (EWG) Nr. 2377/90² abgelöst hat, die Verordnung (EU) 2018/782³, die die Methodik der Risikobewertung und die Empfehlungen für das Risikomanagement regelt, sowie die Verordnung (EU) Nr. 37/2010⁴ mit den Listen der pharmakologisch wirksamen Stoffe und ihre MRL-Einstufung bzw. der verbotenen Stoffe.

Aufgrund der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90² wurden seit dem 1. Januar 1992 Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, die neue pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten, nur dann zugelassen, wenn für die verwendeten Wirkstoffe Rückstandshöchstwerte in essbaren Geweben und anderen tierischen Produkten festgelegt worden sind.

Für Wirkstoffe, die vor dem 1. Januar 1992 im Handel waren, die sog. Altstoffe, gab es eine Übergangsregelung. Diese Stoffe mussten bis spätestens 1. Januar 2000 bewertet sein. Seit dem 1. Januar 2000 ist in der EU die Verabreichung von Tierarzneimitteln mit pharmakologisch wirksamen Stoffen, für die kein Rückstandshöchstmengenverfahren durchgeführt worden ist, an Tiere, von denen Lebensmittel für den menschlichen Verzehr gewonnen werden, verboten.

Gesundheitliche Bewertung von pharmakologisch wirksamen Stoffen im Hinblick auf die Sicherheit für Verbraucher

Prinzipien

Die gesundheitliche Beurteilung von pharmakologisch wirksamen Stoffen erfolgt in einem strukturierten Prozess, für den international der Begriff der Risikobewertung (Risk Assessment) geprägt wurde. Eine Risikobewertung besteht allgemein aus folgenden Schritten:

- Gefahrenerkennung (Hazard Identification),
- Gefahrencharakterisierung (Hazard Characterisation),

¹ Verordnung (EG) Nr. 470/2009:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32009R0470>

² Verordnung (EWG) Nr. 2377/90:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:01990R2377-20090902>

³ Verordnung (EU) 2018/782:

<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2018/782/oj?uri=CELEX:32018R0782>

⁴ Verordnung (EU) Nr. 37/2010:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32010R0037>



- Expositionsabschätzung (Exposure Assessment),
- Risikocharakterisierung (Risk Characterisation).

Grundlagen für die Bewertung sind wissenschaftliche Untersuchungen zu den pharmakologischen, toxikologischen und mikrobiologischen Eigenschaften eines Stoffes. Diese Studien dienen dazu, das Spektrum gesundheitsschädlicher Eigenschaften eines Stoffes möglichst vollständig zu erfassen (Hazard Identification) und die erkannten Wirkungen anhand von quantitativen Daten (z.B. Dosis-Wirkungs-Beziehungen) zu charakterisieren (Hazard Characterisation).

Die Expositionsabschätzung (Exposure Assessment) bezieht sich auf die qualitative und quantitative Bewertung der möglichen Aufnahme von Rückständen mit Nahrungsmitteln, die von behandelten Tieren gewonnen werden. Bei der Risikocharakterisierung (Risk Characterisation) wird auf der Grundlage aller vorliegenden Informationen zur Gefahrenerkennung und Gefahrencharakterisierung auf der einen Seite und der Expositionsabschätzung auf der anderen Seite eine qualitative und/oder quantitative Einschätzung möglicher schädlicher Auswirkungen auf die Gesundheit von Verbrauchern und der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens vorgenommen.

Aufgrund dieser Bewertung wird entschieden, ob die Festlegung von numerischen Rückstandshöchstmengen zum Schutz der Gesundheit von Verbrauchern notwendig ist und, wenn ja, welche Höchstmengen in Lebensmitteln toleriert werden können. Die Bewertung kann auch ergeben, dass die Festlegung von Rückstandshöchstmengen nicht erforderlich ist.

Stellt ein Stoff noch in kleinsten Konzentrationen eine gesundheitliche Gefährdung für Verbraucher dar, können keine Rückstandshöchstmengen festgelegt werden. Die Anwendung dieser Stoffe bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist verboten.

Referenzwerte für die Festlegung von Rückstandshöchstmengen

In der Regel wendet man für die Risikobewertung von Tierarzneimitteln das Konzept des sog. Acceptable Daily Intake (ADI, vertretbare Tagesdosis) an. Dieses Konzept ist von internationalen Gremien für die quantitative gesundheitliche Bewertung von Fremdstoffen in der Nahrung anerkannt und wird u.a. auch vom FAO/WHO Codex Alimentarius bzw. seinen Expertenkomitees JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives⁵) oder JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues⁶) verwendet.

Der ADI eines Fremdstoffes bzw. eines pharmakologisch wirksamen Stoffes ist diejenige Menge an Rückständen in Lebensmitteln, die - auf Grundlage aller zum jeweiligen Zeitpunkt der Abschätzung bekannten Informationen - ohne ein erkennbares Gesundheitsrisiko täglich ein Leben lang aufgenommen werden kann. Der ADI basiert im allgemeinen auf der Dosis

⁵ JECFA:

<http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/en/>

[https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa))

⁶ JMPR:

<http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmpr/en/>

[https://www.who.int/groups/joint-fao-who-meeting-on-pesticide-residues-\(jmpmr\)](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-meeting-on-pesticide-residues-(jmpmr))



einer Substanz, bei der im Versuchstier oder beim Menschen - bezogen auf die jeweiligen empfindlichsten biologischen Parameter - keine feststellbaren pharmakologischen, toxischen oder mikrobiologischen Effekte auftraten. Eine solche (Schwellen-)Dosis ohne beobachtbare (schädliche) Wirkung wird üblicherweise als No-Observed-(Adverse)-Effect-Level (NO(A)EL) bezeichnet. Die NO(A)EL-Dosis wird meist aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet.

Bei der Schätzung des ADI auf der Grundlage des NO(A)EL werden Unsicherheitsfaktoren (Uncertainty Factors) eingesetzt, die die mögliche Variabilität der beobachteten Effekte abdecken sollen. Der (Gesamt-)Unsicherheitsfaktor beträgt im allgemeinen 100 (10 x 10), und trägt den Unterschieden zwischen Mensch und Tier einerseits und Unterschieden zwischen den einzelnen Menschen andererseits Rechnung (Inter- und Intra-Spezies-Variabilität). Der ADI ist demzufolge niedriger als der NO(A)EL und wird entweder in mg eines Stoffes pro Kilogramm Körpermasse angegeben bzw. auf einen Menschen mit einem Standardgewicht von 60 kg bezogen (mg/Person).

Auf der Basis des ADI, den Ergebnissen von Untersuchungen zur qualitativen/quantitativen Verteilung von Rückständen im Zieltier bzw. in den davon gewonnenen Nahrungsmitteln sowie einer Schätzung der möglichen Aufnahme von Rückständen durch Verbraucher, d.h. der Expositionsabschätzung, werden geeignete Rückstandshöchstmengen (MRLs) für die von den Tieren gewonnenen Lebensmittel (essbare Gewebe, Milch, Eier, Honig) ermittelt. Die MRLs werden so festgelegt, dass die Summe der gesundheitlich relevanten Rückstände in einer definierten täglichen Verzehrportion (Food Basket) der Nahrungsmittel tierischen Ursprungs (Daily Food Consumption) den ADI nicht überschreitet. Bei dieser Berechnung wird, in Einklang mit der Verordnung (EU) 2018/782³, eine tägliche Aufnahme von 500 g Fleisch und Innereien (Muskulatur, Fett, Leber, Niere) sowie 1,5 l Milch, 100 g Ei und 20 g Honig zugrunde gelegt. Hierbei wird auch beachtet, ob ein Stoff ebenfalls in anderen Bereichen, z.B. als Pflanzenschutzmittel oder Biozid, eingesetzt wird. In diesem Fall wird ein Teil des ADI für diese Anwendungen freigehalten, d.h. die Höchstmengen für pharmakologisch wirksame Stoffe durch Anwendung von Tierarzneimitteln dürfen nur einen Teil des ADI ausschöpfen.

Auf der Basis der MRL-Werte werden im Rahmen der Zulassungsverfahren für Tierarzneimittel Wartezeiten festgelegt, d.h. diejenige Zeitspanne in der nach Behandlung eines Tieres keine Lebensmittel von diesem Tier gewonnen werden dürfen. Nach Ablauf der Wartezeit müssen die Rückstandshöchstmengen in den jeweiligen tierischen Lebensmitteln mit ausreichend hoher Sicherheit unterschritten sein. Lebensmittel tierischen Ursprungs, bei deren Erzeugung die jeweiligen Höchstmengen eingehalten wurden, gelten nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand als gesundheitlich unbedenklich.

Die Einhaltung der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs wird im Rahmen von Rückstandskontrollen regelmäßig geprüft.

Erforderliche Daten für die Festlegung von Rückstandshöchstmengen

Zur Bewertung eines Stoffes im MRL-Verfahren werden im Allgemeinen neben der genauen Beschreibung seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften und möglicher Verunreinigungen sowie der therapeutischen und pharmakologischen Klassifizierung, experimentelle



Studien an Labortieren zur akuten und (sub-)chronischen Toxizität, zur Reproduktionstoxikologie bzw. Teratogenität, Daten zur Mutagenität und ggf. Kanzerogenität sowie zu immunologischen, mikrobiologischen und eventuell zu neurotoxischen Eigenschaften gefordert. Entsprechende Humandaten werden, soweit vorhanden, in die Bewertung einbezogen.

Weiterhin sind pharmakokinetische Studien zur Resorption, Verteilung, Exkretion und Biotransformation sowie Studien zur Rückstandsdepletion im Zieltier bzw. im davon gewonnenen Lebensmittel notwendig. In den Rückstandsstudien wird auch die Substanz bestimmt, die sich als sog. Markerrückstand eignet. Dies kann die pharmakologisch wirksame Substanz oder ein Metabolit bzw. die Summe bestimmter Metaboliten sein. Hierzu werden Gruppen von Tieren in verschiedenen zeitlichen Abständen zur letzten Verabreichung des Tierarzneimittels geschlachtet und die Konzentration der pharmakologisch wirksamen Substanz sowie der relevanten Metaboliten in den essbaren Geweben (Muskulatur, Leber, Niere, Fett) bestimmt. Falls für Milch, Eier oder Honig ebenfalls MRLs festgelegt werden sollen, so werden in den Rückstandsstudien zu gewissen Zeitpunkten Proben dieser Nahrungsmittel gezogen und analysiert. Validierte Rückstandsanalysenmethoden, die von den zuständigen Behörden zur Ermittlung und Überwachung von Rückständen angewendet werden können, müssen ebenfalls bereitgestellt werden.

Die Grundsätze der gesundheitlichen Bewertung von Tierarzneimittelrückständen und Rückstandshöchstmengenfestlegung sowie die für ein MRL-Dossier erforderlichen Daten und Untersuchungen sind in der Verordnung (EU) 2018/782³ dargelegt. Diese Verordnung löst die Regeln in Band 8 der von der EU Kommission herausgegebenen Reihe "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union"⁷ (Volume 8: Notice to applicants – Veterinary Medicinal Products - Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary products in foodstuffs of animal origin) ab. Informationen zum MRL-Verfahren finden sich auf der EMA-Homepage⁸.

Der Europäische Tierarzneimittelausschuss CVMP ("Committee for Veterinary Medicinal Products") hat eine Reihe von Leitlinien und Positionspapieren zu spezifischen Problemen der Bewertung von Tierarzneimittelrückständen herausgebracht⁹. Der Ausschuss ist auch in die Weiterentwicklung von Leitlinien im Rahmen der internationalen Harmonisierung der Kriterien zur Bewertung von Tierarzneimitteln zwischen Japan, USA und Europa eingebunden (International Cooperation on Harmonisation of Registration Requirements for Veterinary Medicinal Products, VICH¹⁰).

⁷ The Rules Governing Medicinal Products in the European Union:
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en

⁸ EMA-Website (Maximum residue limits (MRL)):
<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>

⁹ EMA-Website (Safety and residues: pharmaceuticals)
<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/scientific-guidelines/safety-residues/safety-residues-pharmaceuticals>

¹⁰ VICH-Website:
<http://www.vichsec.org/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/environmental-safety.html>



MRL-Verfahren gemäß Verordnung (EG) Nr. 470/2009

Antragstellung und Ablauf

Anträge auf Festlegung von MRLs können bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines, EMA) gestellt werden¹¹. Sie werden vom Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) wissenschaftlich bearbeitet. Je ein Mitglied des CVMP übernehmen die Rollen des Berichterstatters (Rapporteur) sowie des Mitberichterstatters (Co-Rapporteur). Diese wählen ihrerseits Experten aus, die die verschiedenen Aspekte des Antrags bearbeiten. Der Bewertungsbericht (Assessment Report) des Rapporteurs/Co-Rapporteurs bildet die Grundlage für die Stellungnahme bzw. Empfehlung des CVMP. Zwei weitere Mitglieder fungieren als Gutachter (Peer Reviewer), die den Bewertungsbericht von Rapporteur und Co-Rapporteur kritisch überprüfen und zur Qualitätssicherung der CVMP-Stellungnahmen beitragen.

Die Arzneimittelagentur sorgt dafür, dass die abschließende Stellungnahme des CVMP innerhalb von 210 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags abgegeben wird. Reichen die vom Antragsteller gemachten Angaben nicht aus, um eine solche Stellungnahme abzugeben, kann der Ausschuss den Antragsteller auffordern, zusätzliche Informationen zu liefern. Die Frist für die Abgabe der Stellungnahme wird in diesem Fall so lange ausgesetzt, bis die zusätzlichen Informationen vorliegen. Die Agentur übermittelt die abschließende Stellungnahme dem Antragsteller, der Widerspruch einlegen kann. Falls ein Widerspruch eingeht prüft der Ausschuss innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der Widerspruchsbegründung, ob seine Stellungnahme geändert werden muss. Die Agentur übermittelt der EU Kommission und dem Antragsteller die endgültige Stellungnahme des Ausschusses innerhalb von 15 Tagen. Die Kommission erarbeitet innerhalb von 30 Tagen einen Verordnungsentwurf zur Änderung des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010⁴, der nach Beratung im entsprechenden Ständigen Ausschuss (Standing Committee on Veterinary Medicinal Products) im Europäischen Amtsblatt verabschiedet und veröffentlicht wird.

Anträge auf Festlegung von MRL-Werten werden in der Regel von pharmazeutischen Unternehmen gestellt. Der Antragsteller muss die wissenschaftlichen Untersuchungen zu den pharmakologischen, toxikologischen, mikrobiologischen und rückstandskinetischen Eigenschaften des entsprechenden Stoffes durchführen und die entsprechenden Daten für die EMA bzw. den CVMP zur Bewertung bereitstellen.

Das MRL-Verfahren und die Festlegung von Rückstandshöchstwerten sind spezifisch für den jeweiligen pharmakologisch wirksamen Stoff, nicht für das einzelne Fertigarzneimittel, das den Stoff später enthalten soll.

Bei der Durchführung von wissenschaftlichen Studien wird empfohlen, sich an den Leitlinien des CVMP zu orientieren und - soweit möglich - international anerkannte Versuchsprotokolle zu verwenden (z.B. von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, OECD). Experimentelle Studien sollten grundsätzlich entsprechend den

¹¹ EMA-Website (Submitting an MRL application):

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl#submitting-an-mrl-application-section>



Bestimmungen der Guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) durchgeführt werden. Näheres regelt die Richtlinie 2004/10/EG¹².

Ergebnisse eines MRL-Verfahrens

Gemäß Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 470/2009¹ kann ein MRL-Verfahren zu folgenden Ergebnissen führen:

- a) Festlegung von numerischen Rückstandshöchstmengen
- b) Festlegung vorläufiger Rückstandshöchstmengen
- c) Festlegung von Rückstandshöchstmengen wird als nicht notwendig angesehen
- d) Verbot der Verabreichung eines Stoffes

Stoffe, für die endgültige oder vorläufige Rückstandshöchstmengen festgelegt wurden, werden in den Anhang der Verordnung (EU) Nr. 37/2010⁴ aufgenommen. Dort sind in Tabelle 1 die einzelnen Wirkstoffe bzw. Stoffgruppen aufgeführt sowie die zur analytischen Lebensmitteluntersuchung festgelegten Markerrückstände (Marker Residues) mit den zugehörigen Rückstandshöchstwerten, die jeweilige Tierart (Target Animal), die relevanten Lebensmittel (Target Tissues) und ggf. Sonderbestimmungen (Other Provisions). Die Einträge werden fortlaufend im Amtsblatt der Europäischen Union in sogenannten Durchführungsverordnungen publiziert und gelten 60 Tage nach Veröffentlichung unmittelbar in jedem Mitgliedstaat¹³.

Tabelle 2 des Anhangs listet die pharmakologisch wirksamen Stoffe auf, für die keine unbedenkliche Rückstandskonzentration bestimmt werden konnte und für die daher nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, dass Rückstände in jeder Konzentration eine mögliche gesundheitliche Gefährdung für Verbraucher darstellen. Die Anwendung der in Tabelle 2 gelisteten Stoffe ist bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, explizit verboten.

Extrapolation von Rückstandshöchstmengen

Höchstmengen für Tierarzneimittel werden in der Regel getrennt für jede der Lebensmittelgewinnung dienende Tierart bzw. die von ihr gewonnenen Produkte festgelegt. Für Tierarten, die für die Lebensmittelgewinnung quantitativ eine untergeordnete Rolle spielen (z.B. Kaninchen, Ziegen, Pferde: sog. Minor Species) kann man unter bestimmten erleichterten Bedingungen MRL-Werte von den anderen Tierarten (Major Species) übernehmen (Extrapolation). Der CVMP prüft bei seiner Bewertung unter Anwendung der Verordnung (EU) 2017/880¹⁴, ob eine solche Extrapolation möglich ist.

¹² Richtlinie 2004/10/EG:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32004L0010>

¹³ Es empfiehlt sich daher immer die aktuellste konsolidierte Fassung der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 für Recherchen zu nutzen.

¹⁴ Verordnung (EU) 2017/880:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX:32017R0880>



Stoffe, die nicht unter die Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009 fallen

Bei einer Reihe von Stoffen, hat die Bewertung des CVMP ergeben, dass sie nicht unter die Bestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 470/2009¹ fallen (Out-of-Scope) und daher kein Verfahren zur Festlegung von MRLs notwendig ist. Bei diesen Stoffen handelt es sich beispielsweise um normale Bestandteile der Nahrung, um biologisch inerte Stoffe oder um sog. Hilfsstoffe für die pharmazeutische Formulierung von Fertigarzneimitteln, bei denen eine pharmakologische Wirkung in den verwendeten Dosierungen nicht feststellbar ist. Für diese Stoffe hat die EMA die Liste „Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/2009¹, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin“ erstellt¹⁵.

Antragssteller, die einen nicht gelisteten Hilfsstoff verwenden wollen und der Meinung sind, dass dieser ebenfalls nicht unter die Verordnung (EG) Nr. 470/2009¹ fällt, können einen Antrag zur Aufnahme des Stoffes in diese Liste stellen. Nähere Informationen hierzu finden sich auf der EMA Webseite⁸. Die jeweils aktuelle Liste kann dort ebenfalls eingesehen werden.

Wo kann man festgelegte Rückstandshöchstmengen finden?

Rechtsverbindliche Informationen, d.h. die Verordnungen zu Änderungen des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 37/2010⁴, können im Amtsblatt der Europäischen Union eingesehen werden. Diese Informationen sowie konsolidierte Versionen der Verordnung (EU) Nr. 37/2010⁴, welche die Änderungen enthalten, finden sich auf der Internetseite EUR-Lex der EU-Kommission.

Zusammenfassungen zu den Bewertungen des CVMP für Stoffe, für die das MRL-Verfahren abgeschlossen wurde, sind für die Öffentlichkeit zugänglich und werden fortlaufend von der EMA als „Maximum residue limit assessment reports“¹⁶ auf der EMA Webseite veröffentlicht.

¹⁵ EMA-Website (Substances considered not to exert pharmacological effects):

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl#substances-considered-not-to-exert-pharmacological-effects-section>

¹⁶ MRL summary reports:

<https://www.ema.europa.eu/en/find-medicine/veterinary-medicines/maximum-residue-limit-assessment-reports>