

Lebensmittelrechtliche Regelung von Tierarzenimittelrückständen im Spezialfall Nitrofurane

Autor(en): **Engeli, Barbara**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **94 (2003)**

Heft 6

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982003>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Lebensmittelrechtliche Regelung von Tierarzneimittelrückständen im Spezialfall Nitrofurane*

Barbara Engeli, BAG, Lebensmitteltoxikologie, Zürich, Schweiz

Einleitung

Für die Marktzulassung von Tierarzneimitteln bei Nutztieren werden Wirksamkeit, Sicherheit für die Tiere und die Lebensmittelsicherheit überprüft und entsprechende Absetzfristen festgelegt. Die Zulassung erfolgt durch die Swissmedic nach Anhörung des BAG zu allfälligen Rückständen in tierischen Lebensmitteln (Lebensmittelsicherheit). Die Sektion Lebensmitteltoxikologie des BAG verfasst toxikologische Gutachten mit einer Risikobewertung, welche die wissenschaftliche Basis bilden für die Risikoanalyse einer Expertengruppe mit Vertretern aus BAG, Swissmedic, Kantonalen Laboratorien und anderen Bundesstellen wie der Eidgenössischen Forschungsanstalt für Nutztiere. Die Expertengruppe entscheidet, ob für die Substanz Höchstkonzentrationen in die Fremd- und Inhaltsstoffverordnung (1) aufgenommen werden, ob sie als verbotene Substanz in die Verordnung über die Verwendung von Tierarzneimitteln bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen (2) aufgenommen wird oder ob sie ohne Höchstkonzentration als toxikologisch unproblematisch in einer, momentan im Aufbau und in der Vernehmlassung begriffene, Verordnung aufgeführt wird. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (toxikologische Befunde, analytische Methoden) zu einzelnen Tierarzneimitteln können zudem zur Änderung der bestehenden gesetzlichen Regelung führen.

Lebensmittelrechtliche Regelung im Spezialfall Nitrofurane

Nitrofurane stellen einen Spezialfall dar, da es sich nicht um zugelassene Tierarzneimittel handelt sondern um Substanzen, deren Verwendung bei Nutztieren verboten ist. Anhand des Beispiels der Nitrofurane soll aufgezeigt werden, wie aufgrund neuer analytischer Methoden die bestehende Regelung geändert wurde.

*Vortrag gehalten an der 115. Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Lebensmittel- und Umweltchemie, Bern, 12. September 2003

Nitrofurane (Furazolidon, Furaltadon, Nitrofurazon (=Nitrofural), Nitrofurantoin und Nifursol) sind Antibiotika mit einer 5-Nitrofuranstruktur. Ihr Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt. Vermutlich wird durch bakterielle Nitroreduktasen die 5-Nitrogruppe reduziert, wodurch reaktive Metaboliten entstehen, die die DNA der Mikroorganismen schädigen. Darüber hinaus bestehen Interaktionen mit dem Citratzyklus, der Protein-, DNA- und RNA-Synthese. Nitrofurane wirken gegen grampositive und -negative Bakterien und teilweise gegen Trichomonaden und Kokzidien (3).

Der Einsatz von Nitrofuranen bei Nutztieren ist in der Schweiz (2) und in der EU aufgrund ihres toxischen Potentials verboten, da sie erbgutschädigend und beim Tier zum Teil krebserregend sind (3–8). Vor August 2002 galt in der Schweiz zusätzlich zum Nitrofuran-Verbot ein Toleranzwert in der FIV von 0,005 mg/kg Muskelfleisch für Furazolidon und Metaboliten mit intakter 5-Nitrostruktur. Diese Metaboliten wurden in die Regelung miteinbezogen, da bei Säugern durch Reduktion der 5-Nitrogruppe reaktive Metaboliten entstehen, die für die erbgutschädigende Wirkung der Nitrofurane verantwortlich gemacht werden (3).

Problemstellung

Nitrofurane werden nach Verabreichung im Tier rasch über die 5-Nitrofurangruppe an Gewebe gebunden und sind dadurch mit den bisherigen analytischen Methoden nicht mehr nachweisbar. Neu können auch proteingebundene Metaboliten nachgewiesen werden, indem durch saure Hydrolyse die Azomethinbindung gespalten und Metaboliten ohne 5-Nitrofuranstruktur freigesetzt werden (Tabelle 1). Durch den Nachweis der abgespaltenen Metaboliten AOZ, AMOZ, AHD und SEM kann eine missbräuchliche Anwendung noch mehrere Wochen nach der Behandlung des Tieres nachgewiesen werden. Mit der neuen analytischen Methode wurden seit 2002 vermehrt Rückstände von Nitrofuranmetaboliten in tierischen Lebensmitteln gefunden, u.a. in Geflügel, Garnelen und Fischen aus Asien, Geflügel aus Portugal und Schweinen aus dem Thurgau.

Es stellte sich die Frage, ob der Mensch bei der Verdauung von tierischen Lebensmitteln, die gebundene Nitrofuranrückstände enthalten, die analytischen Metaboliten freisetzt und aufnimmt, und ob sie toxikologisch bedeutend sind. Zudem stellte sich die Frage, ob die analytischen Metaboliten in die gesetzliche Regelung aufgenommen werden sollten.

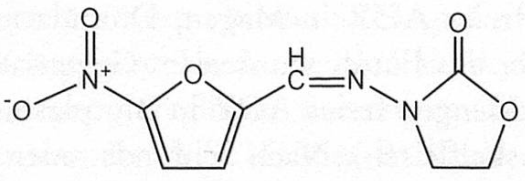
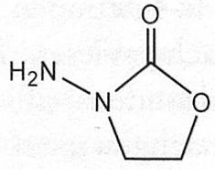
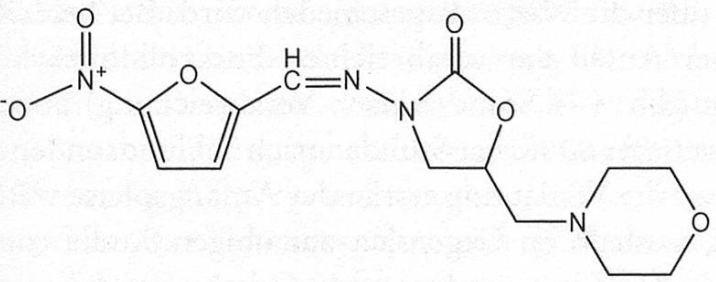
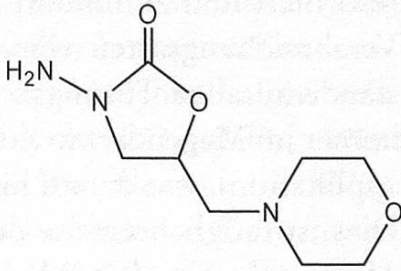
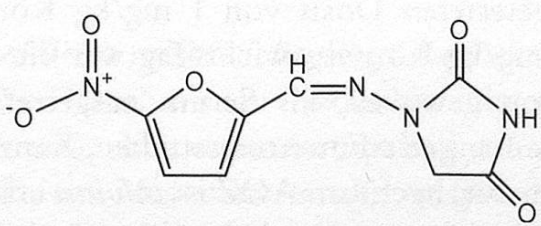
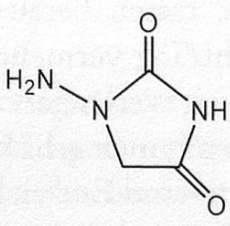
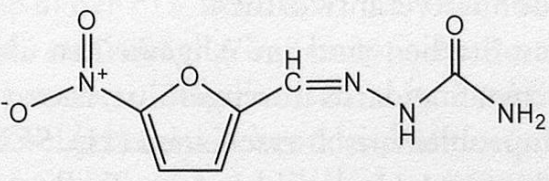
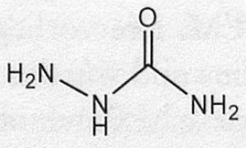
Aufnahme von AOZ, AMOZ, AHD, SEM durch den Menschen

Folgende Beobachtungen weisen darauf hin, dass zumindest AOZ nach Verzehr tierischer Lebensmittel aus gebundenen Furazolidonrückständen durch Verdauungsprozesse abgespalten und im Darm resorbiert wird.

AOZ wird durch milde Säurebehandlung *in vitro* aus proteingebundenen Furazolidonrückständen losgelöst (8), ähnlich wie bei der sauren Hydrolyse im Labor. Perfusionsversuche am isolierten Rattendarm zeigten, dass freies AOZ die Darm-

Tabelle 1

Vertreter der Nitrofurane und ihre analytischen Metaboliten

Muttersubstanz	Analytischer Metabolit
 <p style="text-align: center;">Furazolidon</p>	 <p style="text-align: center;">3-Amino-2-oxazolidinon AOZ</p>
 <p style="text-align: center;">Furaltadon</p>	 <p style="text-align: center;">3-Amino-5-morpholino- methyl-2-oxazolidinon AMOZ</p>
 <p style="text-align: center;">Nitrofurantoin</p>	 <p style="text-align: center;">1-Aminohydantoin AHD</p>
 <p style="text-align: center;">Nitrofurazon (=Nitrofural)</p>	 <p style="text-align: center;">Semicarbazid SEM</p>

wand passiert, proteingebundene Rückstände hingegen mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht (8, 9).

Es hat sich gezeigt, dass proteingebundenes AOZ *in vivo* bei Ratten bioverfügbar ist. Schweine wurden mit Furazolidon behandelt, geschlachtet und ungebundene Furazolidonrückstände aus dem Gewebe entfernt. Nach Verfütterung des

Schweinefleisch an Ratten wurde sowohl freies als auch gebundenes AOZ in Geweben der Ratten nachgewiesen (10).

In einem weiteren Versuch wurden Ratten gebundene Furazolidonrückstände¹ oral mittels Schlundsonde oder über das Futter verabreicht (8). In beiden Fällen wurde 1–4 Stunden nach Verabreichung freies AOZ in Magen, Dünndarm und Urin nachgewiesen. Bei Verabreichung über das Futter wurden im Gegensatz zur Schlundsondenapplikation zudem geringe Mengen freies AOZ in Blutplasma und Leber nachgewiesen (nie in Niere und Muskelfleisch). Nach Schlundsondenapplikation nahm der Anteil von freiem AOZ an den Gesamtrückständen sowohl im Magen (14–18%) als auch im Dünndarm (43–77%) kontinuierlich zu. Dieser Versuch zeigt, dass gebundenes AOZ im Magendarmtrakt von Ratten freigesetzt, resorbiert und zumindest teilweise über die Niere ausgeschieden wird. Bei beiden Verabreichungsarten war ein grosser Anteil der verabreichten Furazolidonrückstände zu allen Tötungszeitpunkten (d.h. 1–4 Stunden nach Verabreichung) noch immer im Magendarmtrakt lokalisiert (über 80% vier Stunden nach Schlundsondenapplikation), was darauf hinweist, dass die Verdauung erst in der Anfangsphase war. Dies ist möglicherweise der Grund, weshalb im Gegensatz zur obigen Studie von *MacCracken et al.* (10) kein bis wenig AOZ in Geweben nachgewiesen wurde.

Toxikologie von AOZ, SEM, AMOZ und AHD

AOZ: Bei Hunden, denen während drei Monaten AOZ im Futter verabreicht wurde, traten bereits ab der geringsten getesteten Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag vermehrt Anämien auf, ab 3 mg/kg Körpergewicht/Tag war die Blutungszeit verlängert und die Aktivität von gewissen, ins Serum ausgetretenen Leberenzymen erhöht (7). Es wurden keine Langzeit-Fütterungsstudien, Kanzerogenitäts- und Entwicklungstoxizitätsstudien durchgeführt. AOZ ist *in vitro* erbutschädigend in Bakterien (Ames Test mit *S. typhimurium* und *E. coli*) und menschlichen Zellkulturen und *in vivo* im Mausmikronukleustest. *In vitro* bindet AOZ an die DNA und verursacht den Einbau eines falschen Basenpaares. Möglicherweise ist AOZ für die Kanzerogenität von Furazolidon mitverantwortlich.

SEM: Die vorliegenden toxikologischen Studien sind im Allgemeinen älteren Datums und wurden nicht nach heute üblichen Standards durchgeführt, lassen aber das toxische Potential von SEM als nicht unproblematisch erscheinen (11). SEM ist nach oraler Gabe (lebenslänglich 625 mg/kg SEM-Hydrochlorid im Trinkwasser) krebserregend in weiblichen Mäusen, nicht aber in männlichen. Es traten vermehrt Lungentumore, Angioma und Angiosarcoma auf. In einer weiteren Kanzerogenitätsstudie (sieben Monate 1000 mg/kg SEM im Futter) war die Inzidenz von Lungentumoren in weiblichen Mäusen ebenfalls erhöht. In einer Rattenstudie mit 500 (18 Monate) resp. 1000 (ein Monat) mg/kg SEM im Futter wurden bei einer

¹Rattenlebermikrosomen wurden mit Furazolidon und einem NADPH-regenerierenden System inkubiert, dann freie Rückstände entfernt.

geringen Zahl von Überlebenden keine Tumore gefunden. SEM verursacht Chromosomenschäden bei Heuschrecken und ist erbgutschädigend in einem Bakterienstamm ohne metabolische Aktivierung, nicht aber mit Aktivierung und nicht bei anderen Bakterienstämmen. Bei Mäusen wurden keine DNA-Einzelstrangbrüche beobachtet. *In vitro* bindet SEM an die DNA und die RNA. Da dies nur bei tiefen pH-Werten geschah, die deutlich unter dem pH-Wert des Zellkerns liegen, sind die Resultate von fraglicher Bedeutung. Eine Studie zeigte hingegen *in vitro* DNA-Schädigung durch SEM über Radikale. Resultate typischer Mutagenitätstests mit Säugerzellkulturen oder des Mausmikronukleustest liegen nicht vor, so dass eine Beurteilung der Genotoxizität derzeit nicht möglich ist. Es kann trotzdem nicht ausgeschlossen werden, dass SEM möglicherweise über einen erbgutschädigenden Mechanismus Krebs verursacht. SEM wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Gruppe 3 – nicht klassifizierbar bezüglich Kanzerogenität im Menschen – eingeteilt. SEM ist teratogen bei verschiedenen Labortieren bei Verabreichung hoher Dosen, die im Bereich von 1/10 der LD₅₀ (LD₅₀: 100–180 mg/kg Körpergewicht) oder darüber liegen. Es trat vor allem eine erhöhte Inzidenz von Gaumenspalten auf. SEM verursacht bei verschiedenen Labortieren eine Störung der Quervernetzung von Kollagen und Elastin, was zu schwachen Geweben und Knochen führt.

AMOZ und AHD: Es liegen keine relevanten Daten zur Toxikologie dieser Substanzen vor.

Verschärfte gesetzliche Regelung der Nitrofurane

Die Datenbasis zur Toxikologie der Metaboliten von Nitrofuranen ist ungenügend, weist aber zumindest im Fall von AOZ auf ein erbgutschädigendes Potential hin. Da die Muttersubstanzen erbgutschädigend und im Tier teilweise krebserregend sind und der Verdacht besteht, dass die Metaboliten nennenswert zur toxischen Wirkung der Muttersubstanzen beitragen, wurden im Jahr 2002 im Sinn des Vorsorgeprinzips und des Konsumentenschutzes die Höchstmengen für alle Nitrofurane in der FIV verschärft. Es wurde neu für alle Nitrofurane ein Grenzwert festgelegt von 0,001 mg/kg (analytische Bestimmungsgrenze) für die Summe der Muttersubstanzen, Metaboliten mit intakter 5-Nitrostruktur und dem jeweiligen spezifischen analytischen Metaboliten (z.B. AOZ bei Furazolidon). Wichtig für den Entscheid waren nicht allein neue wissenschaftliche Erkenntnisse, sondern auch die Tatsache, dass Nitrofurane verboten sind und deshalb jede Anwendung als missbräuchlich zu betrachten ist. Die analytischen Metaboliten werden somit als Marker für den Missbrauch angesehen. Weiter mitentscheidend war eine mit der EU übereinstimmende Regelung, nach der Lebensmittel, die Nitrofuranrückstände enthalten, nicht verkehrsfähig sind.

Zusammenfassung

Tierarzneimittel, die bei Nutztieren verwendet werden, können zu Rückständen in tierischen Lebensmitteln führen. Die Lebensmittelsicherheit wird durch das Zusammenwirken verschiedener Bundesämter und der Kantone gewährleistet. Basierend auf wissenschaftlichen Daten führt das Bundesamt für Gesundheit (BAG) Risikobewertungen für Tierarzneimittelrückstände in tierischen Lebensmitteln durch und regelt Rückstände gegebenenfalls durch die Festlegung von Höchstkonzentrationen (SR 817.021.23) oder durch ein Anwendungsverbot (SR 817.021.24). In Zukunft sollen auch bei Nutztieren verwendete Tierarzneimittel geregelt werden, die durch das BAG als toxikologisch unbedenklich beurteilt wurden. Antibiotika der Gruppe der Nitrofurane stehen im Verdacht, über einen erbgutschädigenden Mechanismus Krebs zu verursachen und sind deshalb in der Schweiz und in der EU verboten. Das in diesem Artikel vorgestellte Beispiel zeigt auf, wie aufgrund neuer analytischer Methoden die bestehende Regelung geändert wurde.

Résumé

Les médicaments vétérinaires qui sont utilisés chez les animaux de rente peuvent être à l'origine de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale. La sûreté alimentaire est assurée par la coopération de plusieurs offices fédéraux et des cantons. Sur la base de données scientifiques, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) fait des évaluations de risque pour les résidus de médicaments vétérinaires et, si nécessaire, fixe des concentrations maximales (RS 817.021.23) ou interdit l'application de la substance (RS 817.021.24). Dans l'avenir, les médicaments vétérinaires pour lesquels l'OFSP a conclu que les résidus ne présentent pas de risque pour la santé des consommateurs vont aussi être réglementés. Les antibiotiques de la famille des nitrofuranes sont soupçonnés d'avoir une action mutagène et cancérogène et sont par conséquent interdits en Suisse et dans l'Union Européenne. L'exemple développé dans cet article montre comment la réglementation a été changée sous l'influence de nouvelles méthodes analytiques.

Summary "Regulation of veterinary drug residues in foodstuffs of animal origin, special case nitrofurans"

Treatment of food producing animals with veterinary drugs can lead to residues in foodstuffs of animal origin. Food safety in Switzerland is ensured by the cooperation of several Federal Offices and Cantonal authorities. Based on scientific data, the Swiss Federal Office of Public Health (BAG) conducts risk assessments for veterinary drug residues in foodstuffs of animal origin and sets maximum residue limits (SR 817.021.23), if appropriate, or forbids the use of substances (SR 817.021.24). At present, a new regulation is being drafted for veterinary drugs where the risk assessment concluded that the drug residues are of no toxicological concern for consumers. Antibiotics of the group of nitrofurans are believed to cause cancer

by a genotoxic mechanism and their use in food producing animals is therefore forbidden in Switzerland and in the EU. The example presented in this article shows how the existing regulation was changed due to new analytical methods.

Key words

Maximum residue limit, nitrofurans, regulation, toxicology, veterinary drug

Literatur

- 1 *Systematische Sammlung des Schweizer Bundesrechts*: Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (Fremd- und Inhaltsstoffverordnung, FIV). SR 817.021.23 vom 26. Juni 1995, Stand am 21. Mai 2002. http://www.admin.ch/ch/d/sr/c817_021_23.html
- 2 *Systematische Sammlung des Schweizer Bundesrechts*: Verordnung über die Verwendung von Tierarzneimitteln bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen. SR 817.021.24 vom 22. Dezember 2000, Stand am 9. Januar 2001. http://www.admin.ch/ch/d/sr/c817_021_24.html
- 3 Löscher W., Ungemach F.R. und Kroker R.: Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 2. Auflage, 238, Paul Parey Verlag Berlin und Hamburg (1994)
- 4 JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. IPCS, WHO Food Additives Series 31, 40th meeting of the Joint FAO/WHO expert committee on food additives (JECFA) (1992)
- 5 JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues. 40th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 832 (1993) http://whqlibdoc.who.int/WHO_TRS_832.pdf
- 6 EMEA/CVMP: Summary-Report Nitrofurans. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products (EMEA/CVMP) (1993)
- 7 EMEA/CVMP: Summary-Report Furazolidone. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products (1997)
- 8 Emmerich U.E.: Neue Aspekte zur Sicherheitsbewertung von Tierarzneimittelrückständen – Der Einfluss von Verdauungsprozessen auf ihre chemische Struktur und Bioverfügbarkeit. Dissertation, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig (2000)
- 9 Klee S., Baumung I., Kluge K., Ungemach F.R., Horne E., O'Keeffe M., de Angelis I., Vignoli A.L., Zucco F. and Stammati A.: A contribution to safety assessment of veterinary drug residues: *in vitro/ex vivo* studies on the intestinal toxicity and transport of covalently bound residues. *Xenobiotica* 29 (6), 641–654 (1999)
- 10 McCracken R.J. and Kennedy D.G.: The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentration. *Food addit contam* 14 (5), 507–513 (1997)
- 11 EPA: Chemical Hazard Information Profile Draft Report: Semicarbazide. CAS No 57-56-7. Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency (EPA), Washington DC, (1982)

Korrespondenzadresse: Barbara Engeli, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Sektion Lebensmitteltoxikologie, Stauffacherstrasse 101, CH-8004 Zürich, barbara.engeli@bag.admin.ch