

15.08.01**Unterrichtung****durch die Bundesregierung**

Bericht der Bundesregierung zu der Entschlieung des Bundesrates zur Vierten Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung

Der Parlamentarische Staatssekretär Matthias Berninger bei der Bundesministerin für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft hat den in der Anlage ersichtlichen Sachstandsbericht zu der o.g. Entschlieung des Bundesrates *) bersandt.

*) siehe Drs. 843/98 (B)

Bericht der Bundesregierung zu der EntschlieÙung des Bundesrates zur Vierten Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung

**Sachstandsbericht der Bundesregierung
vom 18. Juni 2001**

Die Vierte Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung vom 11. Februar 1999 wurde im Bundesgesetzblatt I Nr. 8 S. 164 am 26. Februar 1999 verkündet. Die vom Bundesrat in seiner 732. Sitzung am 27. November 1998 beschlossenen Änderungen wurden in die Vierte Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung aufgenommen.

Zu den vom Bundesrat zur Vierten Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung gefassten EntschlieÙungen nimmt die Bundesregierung im einzelnen wie folgt Stellung:

I. Bearbeitung des Auftretens von Mehrfachrückständen

Der Frage des Auftretens von Mehrfachrückständen in Lebensmitteln wird bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln in Deutschland stets besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass es aus landwirtschaftlicher Sicht plausible Gründe gibt, die die gleichzeitige Anwendung mehrerer Pflanzenschutzmittel erfordern, z.B. wenn zur selben Zeit ein Befall mit Insekten, Spinnmilben oder Pilzen vorliegt. Daneben kann die Kombination mehrerer Stoffe in einem Mittel durch Ausweitung des Wirkungsspektrums oder Verbesserung der Wirksamkeit dazu beitragen, dass die Aufwandmenge und damit die Rückstandshöhe insgesamt reduziert wird.

Für den Erfolg jetziger und zukünftiger Maßnahmen zum Schutz der Kulturpflanze ist der Wirkstoffwechsel als eine Maßnahme zur Vorbeugung der Resistenzbildung von größter Bedeutung. Insoweit sind Mehrfachrückstände nicht immer vermeidbar. Die Palette der Möglichkeiten, warum es zu Mehrfachrückständen kommen kann, wird durch diesen Zusatz um einen für den Pflanzenschutz wichtigen Punkt ergänzt.

Die Rückstands-Höchstmengenverordnung (RHmV) regelt Mehrfachrückstände von bestimmten chemisch eng verwandten Pflanzenschutzmitteln in bzw. auf Lebensmitteln schon seit längerem durch Summenhöchstmengen, sofern dies aus gesundheitlichen Gründen geboten erschien und eine analytische Überwachungsmöglichkeit in der Praxis gegeben war. Hierzu werden folgende Stoffkombinationen beispielhaft genannt:

- Benomyl, Carbendazim, Thiophanat-methyl
- Captan, Folpet
- Demeton-S-methyl, Oxydemeton-methyl, Demeton-S-methyl-sulfon
- Dithiocarbamate

Summenhöchstmengen sollten grundsätzlich nur für Stoffe mit gleichem toxikologischem Wirkungsmechanismus festgesetzt werden, da nach dem derzeitigen Kenntnisstand nur für solche Substanzen eine Addition der Einzelwirkungen anzunehmen ist. Demgegenüber sind Summenregelungen für Stoffe mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus nicht zu begründen, da für diese Substanzen additive Wirkungen nicht zu erwarten sind.

In diesem Zusammenhang sind die grundlegenden biochemischen oder physiologischen Vorgänge zu verstehen, die zu gesundheitsschädlichen Veränderungen bei Exposition gegenüber einer chemischen Substanz führen. Die im Rahmen der Pflanzenschutzmittel- oder Chemikalienprüfung üblicherweise durchgeführten toxikologischen Studien dienen jedoch in erster Linie der Erkennung möglicher schädlicher Eigenschaften dieser Substanzen sowie der Ermittlung einer Dosis ohne erkennbare Wirkung (NOEL: no observed effect level), aus der dann gegebenenfalls die duldbare tägliche Aufnahme (ADI: acceptable daily intake) abgeleitet wird. Die Aufklärung des Wirkungsmechanismus hat im gesamten toxikologischen Prüfspektrum eine eher untergeordnete Bedeutung und wird nur im Ausnahmefall gefordert, beispielsweise zur Bewertung von kanzerogenen oder reproduktionstoxischen Eigenschaften eines Stoffes. Da Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus nicht zum normalen Prüfumfang gemäß Richtlinie 91/414/EWG gehören und in aller Regel nicht vorliegen, ist der genaue Wirkungsmechanismus nur für die wenigsten Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe bekannt.

Als allgemein anerkanntes Beispiel für Stoffe mit gleichem toxikologischem Wirkungsmechanismus sind neben den bereits geregelten Summenwerten gegenwärtig noch die organischen Phos-

phorsäureester und die Carbamate zu nennen, deren toxikologische Wirkung primär auf der Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) im Nervensystem beruht.

Weitere Stoffgruppen mit gleichem Wirkungsmechanismus können auf der Basis der bisher vorliegenden Daten nur mit Vorbehalt aufgezeigt werden. So sind die neurotoxischen Wirkungen der Pyrethroide im wesentlichen auf ihren gemeinsamen Hauptangriffspunkt im Nervensystem der Wirbeltiere, die sogenannten Natrium-Kanäle in der Nervenmembran, zurückzuführen. Es ist jedoch fraglich, ob die Pyrethroide toxikologisch als einheitliche Stoffgruppe anzusehen sind, da aufgrund der charakteristischen akuten Vergiftungssymptome zwischen Typ I-Pyrethroiden (ohne α -Cyano-Gruppe) und Typ II-Pyrethroiden (mit α -Cyano-Gruppe) zu unterscheiden ist. Daran zeigt sich, dass selbst Stoffe mit prinzipiell gleichartigem Wirkungsmechanismus je nach Molekülkonfiguration unterschiedliche Effekte auslösen und deshalb eine differenzierte Bewertung erfordern können.

Am Beispiel der Dicarboximide (Vinclozolin, Iprodion, Procymidon, Chlozolinate) zeigt sich, dass auch Stoffe mit gleicher chemischer Gruppenzugehörigkeit und ähnlicher Wirkungsqualität (Wirkung auf die männlichen Geschlechtsorgane) bei genauerer Untersuchung relevante Unterschiede im Wirkungsmechanismus aufweisen können. So sind die ausgeprägten anti-androgenen Effekte von Vinclozolin auf die Interaktion mit Androgen-Rezeptoren (kompetitive Hemmung) zurückzuführen, während Iprodion in erster Linie die Androgen-Sekretion hemmt und nur eine schwache Bindung an die Androgen-Rezeptoren zeigt. Diese weitgehende Aufklärung des Wirkungsmechanismus war allerdings nur durch umfangreiche zusätzliche Untersuchungen möglich, die den normalen Prüfumfang für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe beträchtlich übersteigen und somit nicht als Regel für die toxikologische Beurteilung von Stoffen zugrunde gelegt werden können.

Bei der Festlegung von Stoffgruppen mit gleichem Wirkungsmechanismus ist auch zu bedenken, dass eine Summenregelung aus gesundheitlicher Sicht nur für Substanzen erforderlich bzw. sinnvoll ist, die auch bei niedrigen Dosen gleichartige Wirkungen aufweisen, die für die Ableitung des ADI oder anderer gesundheitsbezogener Grenzwerte von Bedeutung sind. Demgegenüber wird für Stoffe mit gleichem Wirkungsmechanismus, der im Tierexperiment jedoch ausschließlich im Bereich hoher Dosierungen zur Geltung kommt (z.B. Induktion von Tumoren durch chronische Irritation: pH-Wert, Kristall-Bildung u.a.), eine Summenregelung als entbehrlich angesehen. Dies gilt nach Auffassung der Bundesregierung ebenso für Stoffe, deren Wirkungsmechanismus zwar gleich, aber nach derzeitigem Kenntnisstand nicht auf den Menschen übertragbar ist (z.B. Lebertumoren bei Nagern durch Peroxisomen-Proliferation, Schilddrüsentumoren bei Ratten durch Enzyminduktion).

Die Bundesregierung hat bereits im Jahre 1992 damit begonnen, aufgrund der Ergebnisse aus der Forschungsphase des bundesweiten Lebensmittel-Monitoring, die Frage der Mehrfachrückstände

und deren Bewertung im Rahmen der „Bund/Länder-Arbeitsgruppe Rückstände von Schädlingsbekämpfungsmitteln“ (BLAPS) intensiv zu diskutieren und nach Lösungsansätzen zu suchen. Sie hat damit zugleich einen Wunsch des Bundesrates aufgegriffen, der in seiner 640. Sitzung am 13. September 1992 (BRDrs 738/91) anlässlich der Beratung der 5. Verordnung zur Änderung der Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung in einer Entschließung eine entsprechende Bitte an die Bundesregierung gerichtet hat. Die Aufgabe dieser Arbeitsgruppe besteht darin, mit Vertretern der Lebensmittelüberwachung, des Pflanzenschutzdienstes, der Zulassungsbehörden sowie der betroffenen Bundesressorts Fragen der Bewertung der Rückstandssituation, insbesondere unter Berücksichtigung des Auftretens von Mehrfachrückständen sowie des Verfahrens zur Festsetzung von Höchstmengen bzw. Summenhöchstmengen gemeinsam zu erörtern. Die erste Sitzung der Arbeitsgruppe hat am 20. Juli 1992 stattgefunden. Seither ist die Arbeitsgruppe in unregelmäßigen Abständen etwa 5 mal zusammengetreten.

Eine Unterarbeitsgruppe wurde eingesetzt mit dem Ziel, einen für die Lebensmittelüberwachung nutzbaren Bewertungsansatz zu erarbeiten. Der dabei entwickelte modellhafte Ansatz berücksichtigt vorerst nur die Gruppe der Organophosphate und basiert auf der Berechnung von Toxizitätsäquivalenten. Die ersten praktischen Erprobungen am Beispiel der im Monitoring erhaltenen Rückstandsergebnisse haben dabei gezeigt, dass der Verbraucherschutz in Deutschland bisher auch ohne Summenhöchstmengen ausreichend war. Gleichwohl wird derzeit geprüft, ob eine Erweiterung auf die Gruppe der Pyrethroide machbar ist. Ferner wird es erforderlich sein, dieses Bewertungsschema durch die für die Untersuchung von Rückständen auf Lebensmitteln zuständigen Untersuchungseinrichtungen der Länder in der täglichen Routine zu erproben. Die BLAPS hat sich zuletzt in ihrer Sitzung vom 17. März 1999 mit dieser Thematik befaßt und dabei die nachfolgenden Empfehlungen ausgesprochen:

1. Es ist wünschenswert, weitere Auswertungen entsprechend dem erarbeiteten Bewertungsmodell unter Einbeziehung aller vorliegenden Daten durchzuführen.
2. Typische, sich dabei wiederholende Muster von Kultur/Mehrfachrückstand sollten einer toxikologischen Bewertung unterzogen werden; die landwirtschaftliche Praxis ist in solchen Fällen ebenfalls zu hinterfragen.
3. Bisherige Auswertungen sollten auch im Bereich der EU und im internationalen Bereich (CCPR) vorgestellt werden.
4. Neben der Gruppe der Cholinesterasehemmer und der Pyrethroide wäre die Definition weiterer Wirkstoffgruppen wünschenswert.

Zusammenfassend ist darauf hinzuweisen, dass für die vom Bundesrat geforderte umfassende Bewertung der Mehrfachrückstände von Pflanzenschutzmitteln, soweit dies über die bereits geregelten Summenwerte hinausgeht, derzeit nach Auffassung der Bundesregierung kein kurzfristig umsetzbares Konzept vorliegt, da die umfassende Definition von Stoffgruppen mit gleichem Wirkungsmechanismus noch eine grundlegende wissenschaftliche Diskussion erfordert.

Auch die EPA (Environmental Protection Agency, USA), die sich aufgrund des Food Quality Protection Act (FQPA) von 1996 mit der Summenbewertung von Pflanzenschutzmittel-Rückständen befassen muß, hat bislang nur die AChE-hemmenden Wirkstoffe (s.o.) als Gruppe mit gemeinsamem Wirkungsmechanismus bestimmt und als Modell für eine Risikoabschätzung vorgesehen.

II. Verwendung von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung (Amitraz, Streptomycin)

In der Entschlieung wird vom Bundesrat die Festsetzung von Höchstmengen für „Amitraz“ und „Streptomycin“ als Indiz dafür gesehen, dass zunehmend pharmakologisch wirksame Stoffe, die auch in Human- und Tierarzneimitteln enthalten sind, als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln eingesetzt werden können. Es wird daher gefordert sicherzustellen, dass insbesondere eine Ausweitung des Anwendungsbereichs von Stoffen mit antibiotischer Wirkung einer denkbaren Resistenzbildung keinen Vorschub leistet.

Vorab muss festgestellt werden, dass die Festsetzung von Höchstmengen nicht automatisch ein Indiz für den erweiterten Einsatz von Wirkstoffen im Bereich der Bundesrepublik Deutschland ist. Vielmehr muss auch der Tatsache Rechnung getragen werden, dass Mittel im Ausland eingesetzt werden und durch die Aufnahme dieser Stoffe in die RHmV die Rechtssicherheit im Bereich der Importkontrollen erhöht wird.

Es ist erklärtes Ziel, der Bundesregierung den Einsatz von Antibiotika im Pflanzenschutz auf ein unerlässliches Mindestmaß zu beschränken.

Zu Amitraz

Amitraz wird außer als insektizides/akarizides Pflanzenschutzmittel auch in der Veterinärmedizin als antiparasitrer Wirkstoff (Zecken-Prophylaxe, Bekämpfung der Demikose) eingesetzt, ohne dass bisher Resistenzbildungen bei Parasiten in Deutschland beschrieben wurden¹. Ein antibiotisches/antibakterielles Wirkungspotential liegt bei Amitraz nicht vor. Es ist nicht zu erwarten, dass durch die sachgerechte Anwendung von Amitraz im Bereich des Pflanzenschutzes in Deutschland eine Ausweitung der Resistenzbildung bei Parasiten verursacht wird.

Begründung:

Amitraz wird in Deutschland gegen Spinnmilben an Kernobst und Hopfen sowie gegen Birnenblattsauger an Birnen eingesetzt. Resistenzbildungen bei Parasiten durch Amitraz sind entweder nicht beobachtet worden (Schaub *et al.*, 1997; Hagen, 1997), oder sie kommen nur vereinzelt

¹ Information für den Sachverständigen-Ausschuß für Verschreibungspflicht nach §53 AMG, 42. Sitzung, 19. Januar 1999

(Song Cheol *et al.*, 1995) bzw. als Kreuzresistenz mit anderen Insektiziden vor (Dennehy *et al.*, 1992). Darüberhinaus sind in der Veterinärmedizin (bei der Anwendung am Hund) auch keine Resistenzen gegenüber Amitraz bekannt.

Literatur

Song Cheol, Kim GilHah, Ahn SooJeong, Park NoJoong und Cho KwangYun (1995): Acaricide susceptibilities of field-collected populations of two-spotted spider mite, *tetranychus urticae* (Acari: Tetranychidae) from apple orchards. Korean J. Appl. Entomology 34, 328-333.

Dennehy, T.J., Farnham, A.W. und Denholm, I. (1992): Problems with estimating the toxicity of amitraz to susceptible and resistant spider mites. Proceedings, Brighton Crop Protection Conference, Pests and Diseases, 1992, Brighton.

Hagen, S. (1997) Akarizidresistenz der veterinärmedizinisch bedeutenden Zeckenspezies *Boophilus microplus* an ausgesuchten Standorten Zentralamerikas. Doktorarbeit, Tierärztliche Hochschule Hannover.

Schaub, L., Bloesch, B., Pittet, O. und Rippstein, F. (1997) La resistance des psylles du pignier a l'amitraz menace. Revue suisse de viticulture, arboriculture, horticulture 29(3), 143-144.

zu Streptomycin

Streptomycin ist ein Antibiotikum, dass in Deutschland als Pflanzenschutzmittel ausschließlich zur Bekämpfung des im Obstbau existenzbedrohenden „Feuerbrandes“ (*Erwinia amylovora*) eingesetzt wird². Bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung von Streptomycin treten bei Pflanzen und Pflanzenerzeugnissen, die zur Verwendung als Lebensmittel bestimmt sind, in der Regel keine analytisch bestimmbar Rückstände von Streptomycin auf. Konsequenterweise muss daher auch für die Lebensmittel pflanzlichen Ursprungs eine Höchstmenge mit der Nachweisgrenze festgelegt werden. Die Höchstmengen werden im Bereich der Lebensmittel tierischen Ursprungs nur für Honig festgesetzt, da Streptomycin während der Blüte der Obstbaumkulturen eingesetzt wird und in Honig aus anderen Ländern, vor allen Drittstaaten, vorkommen kann. Die Förderung der Resistenzentwicklung des Feuerbranderreger und von Krankheitserregern für den Menschen gegenüber Streptomycin ist aufgrund der restriktiven Voraussetzungen und Beschränkungen der Anwendung im Bereich des Pflanzenschutzes nach Ansicht des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin nicht zu erwarten.

Aktueller Sachstand

- | | |
|-----------|---|
| 1994-1998 | Mit strengen Auflagen versehene Genehmigungen“bei Gefahr im Verzuge“ für das Inverkehrbringen des nicht zugelassenen Pflanzenschutzmittels Plantomycin. |
| 1999 | Kein Plantomycin verfügbar |

² Engler, R. und Faqi, A.S. (1996/1997) Streptomycin, Monographie: Toxikologische und pharmakologische Aspekte. Gesundheitliche Bewertung und Risikoabschätzung für die Anwendung im Pflanzenschutz, Berlin, Washington D.C.

- 2000 Dreijährige Zulassung von Plantomycin auf der Basis des bekannten Wissens. Danach war bei Einhaltung der guten fachlichen Praxis auch die Einhaltung der Höchstmenge für Honig (0,02 mg/kg) möglich.
- 2001 Ruhenlassen der Zulassung bis März 2002, da wider Erwarten bei etwa 10% der Proben die Höchstmenge für Streptomycin in Honig bei Proben aus Bayern und Baden-Württemberg überschritten waren.

Begründung

Streptomycin in der Human- und Veterinärmedizin: Streptomycin ist ein Antibiotikum, das heute nur noch für eine eingeschränkte Indikationsstellung interessant ist. Chemisch gehört es zu den Aminoglykosiden, die sich nach parenteraler Gabe durch eine hohe Toxizität (Nephro- und Ototoxizität) auszeichnen. Darüberhinaus wird der Wert von Streptomycin durch eine rasche Resistenzentwicklung („Einschritt-Resistenz“ nach wenigen Kontakten) eingeschränkt. Bereits durch eine Punktmutation kann die für die antibiotische Wirkung entscheidende Bindungsfähigkeit von Streptomycin an das Bakterienribosomen verlorengehen. Weitere Resistenzmechanismen, die auch bei den anderen Aminoglykosiden vorkommen, sind unterschiedliche enzymatische Inaktivierungen. Aufgrund dieser Unterschiede bestehen in der Gruppe der Aminoglykoside nur partielle Kreuzresistenzen, d.h. Streptomycin-resistente Stämme können noch gegen andere Aminoglykoside empfindlich sein (Mutschler, 1996). Streptomycin wirkt auf proliferierende Keime *in vitro* bakterizid, *in vivo* ist es im alkalischen bis neutralen Milieu besonders gegen extrazellulär proliferierende Keime aktiv.

In der Humanmedizin ist Streptomycin unter den älteren Aminoglykosid-Antibiotika der einzige Wirkstoff, der noch systemische Anwendung findet bei der Polychemotherapie der Tuberkulose sowie in Kombination mit Penicillin G oder Aminopenicillinen bei der Bakterizidietherapie einer Endokarditis durch penicillintolerante Streptokokken (Arzneiverordnungen, 1997).

In der Veterinärmedizin wurden Streptomycin und Dihydrostreptomycin bereits frühzeitig eingesetzt, meist in Kombination mit Benzylpenicillinen zur Injektion und zur Instillation am Euter. Gegenwärtig sind nach Information des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) 11 Streptomycin-Präparate und 53 Dihydrostreptomycin-Präparate als Kombinationen mit anderen arzneilich wirksamen Stoffen auf dem Tierarzneimittelmarkt im Verkehr. Es handelt sich hauptsächlich um Injektionslösungen oder um Präparate zur äußeren Anwendung (Trolldenier, 1997).

In der Veterinärmedizin führt die Bindung von Streptomycin an bestimmte Gewebe - insbesondere nach Mehrfachinjektionen - zu langen Verweilzeiten. Als Wartezeiten werden 25-50 Tage für eßbare Gewebe und 3-4 Tage für die Milch in den Gebrauchsinformationen genannt. Studien über biologische Wirkungen in Ausscheidungen vom Tier (Gülle, Dung) auf das Ökosystem und Angaben über die in Deutschland verabreichten Streptomycin-Mengen liegen nicht vor. Streptomycine sind im Juni 1996 in den Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 1140/96 (ABl. EG Nr. L

151 S. 6) mit den Höchstmengen von 500 µg/kg für Muskel, Leber und Fett, von 1000 µg/kg für die Niere und von 200 µg/kg für Milch aufgenommen worden. Diesen Höchstmengen liegt eine duldbare tägliche Aufnahme (ADI) von 30 µg/kg KG (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA XI/1994) zugrunde (Trollidenier, 1997).

Grundlagen der Resistenzbildung:

Bakterien können ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika durch verschiedene genetische Mechanismen (Chromosomenmutationen, Austausch von Resistenzfaktoren des extrachromosomalen genetischen Materials) verlieren. Ein Austausch von genetischem Material ist sogar zwischen verschiedenen Bakterienspezies z.B. in der Darmflora möglich. Auf diese Weise können Mehrfachresistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen auf einen ursprünglich empfindlichen Bakterienstamm übertragen werden. Die Anwesenheit von Antibiotika stellt für die Ausbreitung bakterieller Resistenzen einen „Selektionsvorteil“ dar, d.h. unter diesen Bedingungen wird das Wachstum resistenter Spezies, Stämme oder Mutanten gegenüber den sensiblen Bakterien begünstigt. Bei Wegfall des antibiotischen Selektionsdrucks können Resistenzgene auch wieder „verlorengehen“. In der Regel erfolgt eine Resistenzentwicklung während der Antibiotikatherapie langsam. Zur Vermeidung der Anreicherung resistenter Mikroorganismen im Körper und ihrer Anreicherung in der Umgebung des Patienten (Krankenhaus) oder der Umwelt (Tiermast) ist ein sachgerechter Umgang mit Antibiotika, d.h. eine strikte Vermeidung von ungezieltem Antibiotika-Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin zu fordern (Forth et al., 1996).

Als wichtigste Ursache für zunehmende Resistenzentwicklungen bei Krankheitserregern und das damit einhergehende Versagen von konventionellen Antibiotikatherapien wird allgemein ein zu häufiger und ungezielter Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin angesehen. Die sachgerechte Antibiotika-Therapie zielt darauf ab, die mikrobiellen Krankheitserreger am Wachstum zu hindern oder die proliferierenden Keime abzutöten; dies erfordert die Abklärung des antimikrobiellen Wirkspektrums der Substanz, eine ausreichend hohe (wirksame) Substanzkonzentration und eine adäquate Therapiedauer.

Im Bereich der Humanmedizin werden etwa 20% der Antibiotika in Krankenhäusern und 80% bei ambulanten Patienten eingesetzt. Von diesen Anwendungen sind nach neueren Schätzungen 20-50% als überflüssig und nicht sachgerecht einzustufen.

Nach WHO-Angaben werden bis zur Hälfte der produzierten Antibiotika-Mengen in der Tierzucht verwandt, davon ca. 20% für therapeutische Zwecke und rund 80% zur Prophylaxe bzw. als nutritive Anwendungen; 40-80% dieses Einsatzes gelten als fragwürdig. Der veterinärmedizinische Antibiotika-Einsatz sollte daher in Zukunft auf die Therapie der Tiere beschränkt bleiben (Helmuth, 1999).

Neuere Untersuchungen (Kresken et al., 1999) zeigen einen dramatischen Anstieg bei einigen Resistenzen: z.B. eine Verdopplung der oxacillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme (1990

bis 1995). Auch die Aminoglykosidresistenz steigt in erheblichem Maße an. Für die Beurteilung von Resistenzentwicklungen im klinischen Bereich sind folgende Sachverhalte zu berücksichtigen:

- Anstieg der Resistenz bei klassischen Erregern gegenüber hochpotenten Antibiotika;
- Erregerwechsel zu natürlicherweise multiresistenten Mikroorganismen;
- Zunahme von Patienten mit Abwehrschwäche und verändertem Erregerspektrum;
- langsame Veränderungen im genetischen Material der Bakterien;
- resistente Bakterienklone breiten sich weltweit aus und erzwingen den immer häufigeren Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika;
- steigender Selektionsdruck durch Antibiotika beschleunigt den Teufelskreis zunehmender Resistenzen (Wiedemann und Kresken, 1997).

Anwendung von Streptomycin im Pflanzenschutz

Streptomycin wird in Deutschland nur zur Bekämpfung des „Feuerbrandes“ eingesetzt. Hierzu wurde in der BBA Berlin-Dahlem am 6. - 7. Februar 1997 ein „Expertenkolloquium zur Anwendung von Antibiotika im Pflanzenschutz unter besonderer Berücksichtigung von Streptomycin“ unter internationaler Beteiligung abgehalten³. Dort wurde ausgeführt, dass es ab 1993 zu einer Gefährdung des gesamten Kernobstbaus in existenzbedrohendem Ausmaß kam vor allem in Baden-Württemberg, aber auch in Rheinland-Pfalz, im Rheinland, in Hessen und Bayern (Meinert, 1997). Von 1993 bis 1996 hat sich die Befallsfläche von 3400 ha auf 9900 ha fast verdreifacht. In dieser Situation erteilte die Biologische Bundesanstalt im Einverständnis mit dem damaligen Bundesgesundheitsamt die Vertriebsgenehmigung für Plantomycin (Streptomycinsulfat) nach §11 Abs.2 Nr.2 Pflanzenschutzgesetz mit sehr restriktiven Auflagen. Das Mittel wurde nur in den durch „Feuerbrand“ gefährdeten Gebieten (Spritzungen zur Zeit der Blüte nur bei Infektionsgefahr und nach Absprache mit den Pflanzenschutzämtern) angewandt. Die Anwendung im Einzelfall setzte stets die Befallsprognose nach anerkannten Prognosemodellen voraus. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde 1998 von seiten des BgVV das Einvernehmen zur Zulassung von Streptomycin zur Bekämpfung des Feuerbrandes im Obstbau erteilt. Zur Zeit stehen der Praxis keine Alternativen zur Verfügung; die Phytotoxizität der Kupferpräparate läßt keine Anwendung während der Blüte zu; andere Präparate sind unter Praxisbedingungen noch nicht ausreichend getestet worden (Backhaus und Klingauf, 1998).

Streptomycin-Rückstände nach Anwendung im Obstbau:

Zu nachweisbaren Rückständen kommt es ausschließlich in tierischen Lebensmitteln, vor allem in Honig; die Aufnahme von Rückständen in und auf behandelten Früchten mit der Nahrung ist unwahrscheinlich, da Streptomycin in erster Linie während der Obstblüte angewandt wird⁴ und dann relativ schnell abgebaut wird. Untersuchungen zum Rückstandsverhalten von Streptomycin nach

³ Expertenkolloquium zur Anwendung von Antibiotika im Pflanzenschutz unter besonderer Berücksichtigung von Streptomycin. Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Berlin-Dahlem, 1997. Protokoll (Wetzel, C.).

Anwendung von Plantomycin im Obstbau/Freiland ergaben eine rasche Wirkstoffabnahme auf Äpfeln (Rückstände im Bereich von 0,03 mg/kg bis 0,17 mg/kg am Behandlungstag; am 14. Tag nach der Applikation lagen die Rückstände unterhalb der Nachweisgrenze von 0,01 mg/kg). In weiteren Versuchen zum Rückstandsverhalten von Streptomycin konnten nur in Einzelfällen Spuren von Streptomycin in Honig- und Nektarproben nachgewiesen werden (Klementz und Pestemer, 1996).

Resistenzbildung nach Anwendung im Pflanzenschutz:

Im Rahmen der gesundheitlichen Bewertung und Risikoabschätzung für die Anwendung von Streptomycin im Bereich des Pflanzenschutzes liegen mehrere Studien zur Resistenzbildung vor. Aus ihnen lässt sich weder eine Gefährdung des Menschen durch sich entwickelnde resistente Keime ableiten, noch eine Resistenzentwicklung von *Erwinia amylovora*.

Resistenzentwicklung von Bakterien im Säuger

Für die gesundheitliche Bewertung von Streptomycin-Rückständen in und auf Lebensmitteln tierischer und pflanzlicher Herkunft ist von Bedeutung, dass nach oraler Verabreichung von Aminoglykosiden aufgrund ihres polaren Charakters keine nennenswerte Resorption (ca. 1%) aus dem Magen-Darmtrakt erfolgt. Daher wurden die Untersuchungen zur Resistenzbildung gegenüber Streptomycin im Magen-Darm-Trakt von Menschen, Hunden und Mäusen (über mehrere Wochen) durchgeführt. Ermittelt wurde jeweils die höchste Dosis (No-observed effect level, NOEL), die keine Bildung und/oder Selektion Streptomycin-resistenter Mikroorganismen in der Darmflora bewirkte. Bei freiwilligen Versuchspersonen lag der entsprechende NOEL bei 0,01 mg/kg KG/Tag (es wurde nur diese Dosis getestet). Bei Hunden konnte kein NOEL bestimmt werden, da bereits in der niedrigsten geprüften Dosis von 0,05 mg/kg KG/Tag eine Entstehung und/oder Selektion resistenter Mikroorganismen beobachtet wurde. Bei Mäusen lag der NOEL für die Resistenzbildung bei 0,1 mg/kg KG/Tag⁴.

Ein Vergleich dieses NOEL mit der Nahrungsaufnahme durch die maximal möglichen Rückstandsmenge auf Äpfeln lässt keine Gefährdung durch Resistenzentwicklung durch den Verzehr von Streptomycin-behandeltem Kernobst erwarten.

Resistenz des „Feuerbrand“-Erregers

Zur potentiellen Resistenzentwicklung bei dem Feuerbrand-Erreger *Erwinia amylovora* bei Anwendung von Streptomycin im Pflanzenschutz hatte sich gezeigt, dass es bei der jahrzehntelangen Verwendung von Streptomycin in den USA mit vier Anwendungen pro Jahr nicht zur Entwicklung resistenter Bakterienpopulationen kam. Bei zwei Applikationen pro Jahr in Deutschland -

⁴ Engler, R. und Faqi, A.S. (1996/1997) Streptomycin, Monographie: Toxikologische und pharmakologische Aspekte. Gesundheitliche Bewertung und Risikoabschätzung für die Anwendung im Pflanzenschutz, Berlin, Washington D.C.

bedingt durch klimatische Unterschiede - ist die Gefahr der Resistenzbildung noch geringer als in den USA.

Unter ökotoxikologischen Aspekten ist zu berücksichtigen, dass die Streptomyceten, zu denen der Streptomycin-Produzent *S. griseus* gehört, einen wesentlichen Bestandteil der Biozönose „Boden“ darstellen. In welchem Umfang die Antibiotika-Produktion (als Antagonismus gegenüber anderen Mikrohabitanten) unter natürlichen Bedingungen erfolgt, ist nicht bekannt. Eine Literaturrecherche (C. Wetzel, 1997) ergab u.a. folgendes: „Der wiederholte Einsatz von Streptomycin führt in der Phyllosphäre zu einem raschen Rückgang der Bakterienpopulationen und zur Begünstigung von resistenten Arten. Die geringe Persistenz des Antibiotikums sowie die jährlich im Frühjahr stattfindende Neubesiedlung der Blätter verhindern allerdings eine Etablierung der durch das Antibiotikum geschaffenen mikrobiellen Lebensgemeinschaft. Nach Manceau *et al.* (1984 und 1987) stellte sich nach Abbruch eines dreijährigen, intensiven Streptomycin-Einsatzes auf den behandelten Bäumen die gleiche Mikroflora ein wie in der Kontrolle. Neue resistente Bakterienarten konnten bei dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Bei einer restriktiven Streptomycin-Anwendung, wie sie in Deutschland praktiziert wird, ist davon auszugehen, dass die Mikroflora der Phyllosphäre nicht anhaltend negativ beeinflusst wird. Unter bestimmten Bedingungen kann sich Streptomycin über einen gewissen Zeitraum negativ auf die Mikroflora des Bodens auswirken, dieser Effekt wird jedoch limitiert durch die starke Bindung des basischen Aminoglykosids an Bodenkolloide sowie den Abbau durch Mikroorganismen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen nicht darauf schließen, dass durch den Streptomycin-Einsatz im Pflanzenschutz und die damit verbundenen Rückstände ein Selektionsdruck auf vorhandene Nichtziel-Mikroorganismen ausgeübt wird, der anhaltend Streptomycin-resistente Organismen begünstigt und deren Ausbreitung fördert.“

Risikobewertung für die Anwenderexposition im Pflanzenschutz:

Bei Arbeitern, die im Freiland Streptomycin ausbringen, besteht das potentielle Risiko, durch das Einatmen der Substanz eine Resistenzbildung in der Flora des Respirationstraktes zu verursachen. Außerdem ist bei sensiblen Personen die Auslösung einer Allergiereaktion denkbar. Zur Vermeidung dieser Risiken ist bei der Ausbringung von Streptomycin das Tragen von Schutzkleidung und einer Atemmaske vorgeschrieben. Zur Einschätzung des inhalationstoxischen Risikos der Substanz wird auf die Anwendung von Streptomycin-Aerosolen in der Therapie bakterieller Lungenerkrankungen beim Menschen hingewiesen; diese Anwendung führte zu keinen gesundheitsschädlichen Effekten². Die Gefahr einer akuten oder chronischen Vergiftung ist bei der Anwendung von Streptomycin im Pflanzenschutz aufgrund der geringen Toxizität der Substanz nach oraler Aufnahme nicht gegeben.

Literatur

Arzneiverordnungen (18. Auflage), Hrsg: Mitglieder der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1997.

- Backhaus, G.F. und Klingauf, F. (1998): Die Feuerbrandkrankheit und ihre Bekämpfung in der Bundesrepublik Deutschland. Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutz. 50: 193-199.
- Epidemiologisches Bulletin 49/98: 349-351: Zur Struktur der Tuberkulose-Morbidität in Deutschland. Ergebnisse der Studie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose.
- Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. und Starke, K. (Hrsg.) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996.
- Helmuth, R. (1999): Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin. Bundesgesundheitsbl. 42: 26-34.
- Klementz, D. und Pestemer, W. (1996): Extraktion, Clean-up und HPLC-Bestimmung von Streptomycin in Apfel-, Honig- und Nektarproben. Erste Ergebnisse aus Freilandversuchen. Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutz. 48: 280-284.
- Kresken, M., Hafner, D. und von Rosenstiel, N. (1999): Zeitliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Bakterienspezies in Mitteleuropa. Bundesgesundheitsbl. 42: 17-25.
- Meinert, G. (1997): Bedeutung von Streptomycin zur Bekämpfung des Feuerbrandes in Deutschland. Kurzvortrag auf dem Expertenkolloquium zu Streptomycin (siehe Fußnote 3).
- Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996.
- Trollenier, H. (1997): Die Anwendung von Streptomycin in der Veterinärmedizin. Kurzvortrag auf dem Expertenkolloquium zu Streptomycin (siehe Fußnote 3).
- Wetzel, C. (1997): Ökotoxikologische Beurteilung des Streptomycin-Einsatzes im Obstbau zur Bekämpfung der Feuerbrandkrankheit. Forschungsanstalt Geisenheim, Fachgebiet Phyomedizin.
- Wiedemann, B. und Kresken, M. (1997): Resistenz von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika. Kurzvortrag auf dem Expertenkolloquium zu Streptomycin (siehe Fußnote 3).

III. Kenntlichmachung von gemeinschaftlich festgesetzten Höchstmengen in der Rückstands-Höchstmengenverordnung

Die Frage einer geeigneten Kenntlichmachung von gemeinschaftlich festgesetzten Höchstmengen im Sinne der Bundesrats-Entscheidung wurde in der Sitzung der BLAPS vom 17. März 1999 eingehend erörtert. Diese Erörterung ergab:

1. Eine Kenntlichmachung der Stoffe, für die auf Gemeinschaftsebene Höchstmengen festgesetzt sind, z.B. durch eine Fußnote wäre zwar in bestimmten Fällen möglich. Dabei muß aber berücksichtigt werden, dass zum Teil noch nicht die Höchstmengen für alle Positionen eines Stoff harmonisiert sind. Eine Kennzeichnung der Stoffe würde in solchen Fällen keinen eindeutigen Hinweis auf harmonisierte Höchstmengen beinhalten.

2. Für neue Stoffe, nach deren Aufnahme in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG, werden in der Regel für die meisten Erzeugnisse sog. vorläufige Höchstmengen ("provisional") festgesetzt. Diese gestatten es einem Mitgliedsstaat, weitere Zulassungen auszusprechen und abweichende vorläufige Höchstmengen festzusetzen, noch bevor in EG-Richtlinien die Höchstmengen geändert werden. Dieses Verfahren beruht auf Art. 4 Absatz 1 Buchstabe f der Richtlinie 91/414/EWG. In diesen Fällen wäre eine Kenntlichmachung der Höchstmengen als „auf Gemeinschaftsebene harmonisiert“ irreführend.
3. Eine Kenntlichmachung der einzelnen Erzeugnis/Höchstmengen-Kombinationen, die tatsächlich auf Gemeinschaftsebene harmonisiert sind, ist weder praktikabel noch zwingend erforderlich. Grundsätzlich gelten die in der Rückstands-Höchstmengenverordnung festgesetzten Höchstmengen für die Beurteilung der im Verkehr befindlichen Erzeugnisse. Dabei ist es unerheblich, ob sich der Ursprung dieser Höchstmenge aus dem Codex Alimentarius oder aber aus Gemeinschaftsrecht ableitet. Eine solche Kenntlichmachung stößt ferner solange auf Grenzen der Machbarkeit solange die einzelnen Wirkstoffe noch nicht durchgängig harmonisiert sind (siehe Nummer 1). So z.B. kann sich die in der Rückstands-Höchstmengenverordnung festgesetzte Höchstmenge für die Gruppenposition „Solanaceen“ sowohl aus der für Tomaten festgesetzten Gemeinschaftshöchstmenge aber auch in Ausfüllung einer im Gemeinschaftsrecht noch nicht harmonisierten Höchstmenge (offene Position) zusammensetzen, für die noch für eine Übergangszeit die bislang festgesetzte nationale Höchstmenge aufrecht erhalten werden kann. Da derartige Positionen keine Ausnahmefälle darstellen und die Entwicklung im Hinblick auf eine vollständige und durchgängige Harmonisierung im Rückstandsbereich beständig voranschreitet, wird von einer Kenntlichmachung der einzelnen Erzeugnis/Höchstmengen-Kombinationen auch aus rechtssystematischen Gründen abgesehen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine eindeutige Kennzeichnung der EG-harmonisierten Höchstmengen in der Rückstands-Höchstmengenverordnung nicht zu realisieren ist. Eine Zusammenstellung der Höchstmengen, die in EG-Richtlinien festgelegt sind, findet sich jedoch in der Internet-home-page der Europäischen Kommission unter http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/ph_ps/pest/index_en.htm.