

Nulltoleranzen in Lebens- und Futtermitteln

Positionspapier des BfR vom 12. März 2007 *

1 Anlass

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wird im Rahmen seiner täglichen Arbeit bei der wissenschaftlichen Bewertung von stofflichen und mikrobiologischen Risiken für den gesundheitlichen Verbraucherschutz mit Problemen konfrontiert, die aus Nulltoleranzen resultieren, die über die Rechtsprechung vorgegebenen sind. Dies war Anlass, im BfR eine fachübergreifende Arbeitsgruppe einzurichten, die sich mit dieser Thematik eingehend beschäftigte. Ziel und Zweck des nun vorliegenden Positionspapiers des BfR ist es, aus Sicht der Risikobewertung fachübergreifend die Existenz und die Problematik der Nulltoleranzen bzw. der Eingreifwerte für einige Stoffe, Stoffgruppen, Mikroorganismen und Produkte aufzuzeigen, diese kritisch zu diskutieren, mögliche Alternativen zu benennen und aus wissenschaftlicher Sicht zu prüfen, ob und in wieweit diese geeignet sind, das in der EU für Lebens- und Futtermittel in vielen Bereichen angewendete Nulltoleranz-Prinzip zu ergänzen bzw. abzulösen.

2 Hintergrund

2.1 Nulltoleranz von Stoffen

Nulltoleranz bedeutet, dass ein Stoff im jeweiligen Lebens- oder Futtermittel nicht vorhanden sein darf. Regelungen zu Nulltoleranzen existieren sowohl im Lebens- als auch im Futtermittelrecht. Sie wurden für solche Stoffe festgelegt, deren Vorkommen im jeweiligen Lebensmittel bzw. Futtermittel nicht erlaubt oder direkt verboten ist. Verbote wurden eingeführt, um dem menschlichen Verbraucher und auch dem Tier im Sinne der in Europa gültigen Grundsätze von Gefahrenabwehr und Vorsorge einen größtmöglichen Schutz vor Stoffen mit möglichem Gefährdungspotenzial zu gewährleisten. In der Vergangenheit ist es im Zusammenhang mit der Anwendung von Nulltoleranzen immer wieder zu rechtlichen Auseinandersetzungen gekommen, weshalb Nulltoleranzen auch als Handelshemmnisse diskutiert werden.

Der Gesetzgeber will Belastungen von Lebensmitteln ausschließen, z.B. weil er die Risiken für nicht ausreichend kalkulierbar bzw. für nicht tolerabel hält oder weil nach dem Stand der toxikologischen Wissenschaft keine Schwellen-/Grenzwerte ableitbar sind, was unter anderem dann der Fall ist, wenn toxikologische Studien genotoxische Wirkungen für den jeweiligen Stoff vermuten lassen. Auch bei unzureichender toxikologischer Datenlage oder bei hinreichendem Verdacht auf weitere mögliche gesundheitsschädliche Wirkungen können Nulltoleranzen festgesetzt werden.

Die Diskussion um Nulltoleranzen kann nicht unabhängig von den technischen Möglichkeiten für den Nachweis der betreffenden Substanz geführt werden. Durch Fortschritte in der instrumentellen Analytik verändern sich fortlaufend die analytischen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen. Früher nicht nachweisbare Stoffe können zunehmend detektiert werden. Einen Stoff nachzuweisen ist damit weitestgehend abhängig vom Stand der Technik und von der apparativen Ausstattung (Aufwand) eines Labors. In einigen Bereichen ist der Stand der Technik maßgeblich für die Festlegung von Grenzen gewesen, indem möglichst niedrige und

* Die englischsprachige Version des BfR-Positionspapiers ist zur Publikation in der wissenschaftlichen Zeitschrift *Toxicology Letters* (Elsevier Publ., Amsterdam) eingereicht.

noch als tolerabel anzusehende Höchstmengen bzw. Höchstgehalte (Eingreifwerte) festgesetzt wurden, die sich an der maximalen Leistungsfähigkeit der Analysemethoden und deren Bestimmungsgrenzen orientieren sollen und somit definitionsgemäß oberhalb von Null liegen müssen. Ziel dieser Festlegung von gesetzlichen Eingreifwerten ist, dass unterhalb dieser Werte ein behördliches Eingreifen nicht notwendig ist. Diese oftmals pauschalen und substanzklassenübergreifenden Eingreifwerte sind meist nicht toxikologisch/gesundheitlich begründet. In einigen wenigen Fällen haben sie sich nachträglich als problematisch erwiesen. Zudem können unterschiedliche Empfindlichkeiten der verwendeten Analysemethoden für den jeweiligen Analyten bzw. die Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der untersuchenden Labore im Vollzug zu Schwierigkeiten führen.

Nulltoleranzen gelten häufig (jedoch nicht immer) für Substanzen, für die kanzerogene und/oder mutagene Effekte nachgewiesen wurden oder die im begründeten Verdacht stehen, solche zu besitzen. Für diese Stoffe ist die Ableitung toxikologischer Grenzwerte, die oberhalb von „Null“ liegen, aus derzeitiger Sicht des BfR nur in Einzelfällen mit besonderer Datenlage möglich. Definitionsgemäß ist die Anwendung von Nulltoleranzen für diese Verbindungen im Sinne der Grundsätze von Gefahrenabwehr und Vorsorge im Verbraucherschutz jedoch folgerichtig. Diese Grundsätze sind somit der hauptsächliche und auch vom Europäischen Gerichtshof bestätigte Grund für die Anwendung von Nulltoleranzen. Nulltoleranzen werden aber auch in vielen Fällen festgelegt, um den Verbraucher nicht unnötig zu belasten, obwohl konkrete, gesundheitliche Risiken nicht nachweisbar sind. Die Überschreitung eines Eingreifwertes, der im Sinne einer Nulltoleranz festgelegt wurde, ist für den Verbraucher jedoch nicht in jedem Fall mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden. Mit Hinweis auf die genannten Probleme wird von einigen Seiten die Ablösung des Nulltoleranzkonzeptes durch alternative, auf der Risikobewertung einzelner Stoffe und Produkte beruhender Konzepte gefordert.

2.2 Nulltoleranzen bei Mikroorganismen

Das Prinzip der Nulltoleranzen ist auf die mikrobiologische Untersuchung von Lebensmitteln nicht direkt übertragbar.

In Hinblick auf das Vorkommen von pathogenen Mikroorganismen in Lebensmitteln gilt es, den Verbraucher vor Erkrankungen durch deren Verzehr zu schützen. Für das Auslösen einer Erkrankung sind die Sensibilität des Menschen und das Erreichen der minimalen Infektionsdosis (MID) sowie die Virulenzeigenschaften von Erregern entscheidend. Da die MID nur selten bekannt ist, wird sie in der Regel geschätzt oder aus Tiermodellen abgeleitet. Die Lebensmittelmatrix kann darüber hinaus einen schützenden Effekt auf Mikroorganismen ausüben, wodurch die MID herabgesetzt sein kann. Weiterhin kann die Sensibilität gegenüber den Krankheitserregern zwischen den Menschen stark variieren. Deshalb werden in Bezug auf pathogene Mikroorganismen in Lebensmitteln nur sehr selten Keimzahlgrenzwerte festgelegt. Derzeit gibt es nur für *Listeria monocytogenes* einen rechtlich fixierten quantitativen Grenzwert von ≤ 100 KbE (Kolonie bildende Einheiten) pro Gramm Lebensmittel. Darüber hinaus werden Grenzwerte häufig bei Bakterienarten festgelegt, deren pathogenes Potenzial zwar gering ist, die jedoch als Hygieneindikatoren geeignet sind.

In der Regel wird zum Schutz der Verbraucher gefordert, dass bestimmte Krankheitserreger in einer festgelegten Probenmenge nicht nachweisbar sein dürfen. Vergleichbar mit der Situation bei Stoffen gilt auch bei Mikroorganismen, dass der Nachweis der Erreger abhängig ist von der Qualität der Probenahme- und der Untersuchungstechnik.

3 Identifizierung von Nulltoleranzen und Handlungsbedarf

Nulltoleranzen sind im Lebensmittel- und Futtermittelrecht weit verbreitet, werden aber aufgrund unterschiedlicher gesetzlicher Regelungen und unterschiedlicher Problemstellungen sehr verschieden gehandhabt.

3.1 Nulltoleranzen für lebensmittelrelevante Stoffe, Rückstände und Kontaminanten

Im Bereich der Lebensmittel werden von dem Thema „Nulltoleranzen“ im weiteren Sinne auch die natürlichen Lebensmittelinhaltsstoffe, die Aromastoffe, die Lebensmittelzusatzstoffe sowie die prozessbedingten Kontaminanten und die Verunreinigungen pflanzlichen Ursprungs berührt.

a) *Lebensmittelinhaltsstoffe*

In bestimmten Lebensmitteln sind toxikologisch relevante natürliche Inhaltsstoffe, zum Teil auch mit genotoxisch kanzerogenem Potenzial, anzutreffen. Beispiele für das Vorkommen von genotoxischen Inhaltsstoffen in traditionellen Lebensmitteln sind Estragol und Methyleugenol in verschiedenen Gewürzpflanzen und Kräutertees (z.B. in Estragon, Basilikum, Bitterfenchel- und Süßfenchelfrüchten) oder Pyrrolizidinalkaloide im Boretsch (Gurkenkraut). Für die betroffenen traditionellen Lebensmittel hat das BfR oder seine Vorgängerbehörde Risikobewertungen erstellt, die eine Notwendigkeit des eingeschränkten Verzehrs der Lebensmittel begründeten. Hierin wurde nicht nur über das Risikopotenzial informiert, sondern auch von regelmäßigem, dauerhaften Verzehr und Genuss in größeren Mengen abgeraten, wobei besonders empfindliche Verbrauchergruppen wie Schwangere, Stillende und Kinder gezielt berücksichtigt wurden. Für den Einsatz oder Zusatz genotoxischer Pflanzeninhaltsstoffe in isolierter Form ist aus Sicht der Risikobewertung das Nulltoleranzprinzip zu fordern.

b) *Aromastoffe*

Grundsätzlich ist die Verwendung von genotoxischen Kanzerogenen zur **Aromatisierung** von Lebensmitteln auszuschließen und unterliegt dem Nulltoleranzkonzept. So finden sich z.B. Estragol und Methyleugenol in der Anlage 3 der Aromenverordnung (Stoffe, die zur Herstellung von Aromen und anderen Lebensmitteln nicht verwendet werden dürfen). Allerdings lässt die Anlage 4 der Aromenverordnung, offensichtlich traditionellen aromatisierten Lebensmittelzubereitungen Rechnung tragend, Ausnahmen unter der Definition von Höchstmengen zu (z.B. für β -Asaron, Safrol).

Chemisch definierte Aromastoffe werden vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) und vom wissenschaftlichen Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe, Verarbeitungshilfsstoffe und Materialien, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen (AFC-Gremium) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) nach einem speziellen Verfahren bewertet. Da viele Stoffe zu bewerten sind (es gibt in der EU etwa 2700 Aromastoffe), die Datenbasis vielfach lückenhaft ist, die Aromastoffe aber häufig in Lebensmitteln auch natürlich vorkommen und oftmals nur in geringer Konzentration eingesetzt sind, werden hier keine Werte für den ADI (*engl. Acceptable Daily Intake*: duldbare tägliche Aufnahme) abgeleitet. Die Bewertungen der beiden Gremien beruhen auf den gleichen Prinzipien, sie unterscheiden sich allerdings in einigen Details.

In die Bewertungen beider Gremien sind wesentliche Aspekte des Threshold of Toxicological Concern (TTC)-Konzepts eingeflossen. Das sind insbesondere die Berücksichtigung von Informationen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen und von Expositionsdaten sowie die Kom-

ination von ADME-^{*} und Toxizitätsdaten von Substanzen ähnlicher chemischer Struktur. In beiden Gremien werden Aromastoffe in der Regel nicht isoliert als einzelne Stoffe toxikologisch bewertet. Vielmehr werden chemisch ähnliche Aromastoffe jeweils als Stoff-Gruppe bewertet. Für Aromastoffe sind nicht bestimmte toxikologische Daten erforderlich, wie das beispielsweise für Lebensmittelzusatzstoffe üblich ist. Es werden aber die für jeden Aromastoff verfügbaren Daten im Lichte der für die betreffende Stoffgruppe verfügbaren Erkenntnisse bewertet. Abhängig von der Datenlage können aber auch zu einzelnen Aromastoffen zusätzliche Daten erforderlich sein.

c) Zusatzstoffe

Lebensmittelzusatzstoffe sind zulassungspflichtig. Eine Zulassung wird nur erteilt, wenn der betreffende Zusatzstoff als unbedenklich angesehen wird. Für solche Stoffe wird in der Regel ein ADI-Wert abgeleitet. Für Lebensmittelzusatzstoffe gilt somit das Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt. Für alle nicht als Lebensmittelzusatzstoff zugelassenen Stoffe entspricht das dem Nulltoleranzprinzip.

Lebensmittel, in denen Zusatzstoffe nachgewiesen werden, die nicht zugelassen sind und für die ein natürliches Vorkommen in Lebensmitteln nicht bekannt ist, sind nicht verkehrsfähig. Dies gilt auch für den Nachweis noch so kleiner Mengen. Ein dementsprechendes Beispiel aus der letzten Zeit ist Sudanrot (genotoxisch kanzerogen), das illegal zur Färbung von Lebensmitteln eingesetzt wurde. Dabei gab es teilweise den Versuch, beanstandete Produkte in der Produktion von anderen Lebensmitteln unterzumischen (d.h. das Sudanrot stärker verdünnt auf den Markt zu bringen). Dieses Beispiel zeigt eine weitere Bedeutung von Nulltoleranzen, ohne die eine entsprechende Verdünnung solcher Stoffe bis unter einen Grenzwert zum gängigen Prinzip werden könnte.

d) Prozessbedingte Kontaminanten und Verunreinigungen pflanzlichen Ursprungs

Bei genotoxischen, prozessbedingten Kontaminanten und Verunreinigungen pflanzlichen Ursprungs wird grundsätzlich eine Nulltoleranz gefordert. **Prozessbedingte Kontaminanten** stellen ein besonderes Problem dar, da für diese selbst bei einem Nachweis von genotoxischer Kanzerogenität bzw. bei einem entsprechenden Verdacht (z.B. Acrylamid, Benzo[a]pyren, Ethylcarbamat) eine Exposition mit kleinen Mengen nicht in jedem Fall vermeidbar ist, sodass beispielsweise auf Basis des ALARA-Prinzips^{*} technologisch erreichbare Richtwerte abgeleitet werden, die durchaus weit über der Bestimmungsgrenze liegen können. Bei der Bewertung der **Verunreinigungen** von Lebensmitteln **durch Pflanzenteile oder Pflanzenbestandteile**, die toxikologisch relevante Stoffe enthalten (z.B. Hanfsamen durch Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)-haltige Teile von Cannabis sativa L., Mohnsamen durch Morphin-haltigen Milchsaft von Papaver somniferum L., Salat durch Pyrrolizidinalkaloid-haltige Teile von Senecio vulgaris L.), wird unterschieden, ob einerseits akut-toxische oder andere nicht-genotoxische Effekte (z.B. THC, Morphin) oder andererseits genotoxische Effekte (z.B. Pyrrolizidinalkaloide) des pflanzlichen Wirkprinzips im Vordergrund der Risikobewertung stehen. Im ersten Fall wird das Konzept des „margin of safety“ angewandt, im zweiten das der „Nulltoleranz“.

^{*} Die Abkürzung **ADME** steht für die englischen Begriffe „**A**bsorption“, „**D**istribution“, „**M**etabolism“ und „**E**xcretion“ und bezeichnet in der Toxikokinetik die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Stoff im Körper unterliegt.

^{*} **ALARA** (engl.: **A**s **L**ow **A**s **R**easonably **A**chievable) steht für ein in der EU angewendetes Prinzip nach dem Höchstmenge(n)/-gehalte so niedrig wie aus (anwendungs-)technischen oder anderen Gründen (z.B. ubiquitäres Vorkommen) möglich festgesetzt werden sollen, um die Gesundheitsrisiken für den Konsumenten im Sinne des Verbraucherschutzes zu minimieren.

e) Kennzeichnung von Lebensmitteln und Verbote des Zusatzes von Substanzen

Nulltoleranzen existieren im Zusammenhang mit der **Kennzeichnung von Lebensmitteln** und mit Fragen des (absichtlichen) **Zusatzes von Substanzen zu Lebensmitteln**. In der Kennzeichnung gibt es Angaben wie „frei von“ und „kann enthalten“, die in der Regel einer Definition bedürfen. Bestimmte Substanzen sollten (bestimmten) Lebensmitteln nicht zugesetzt werden, weil sie entweder keine nachweisbare physiologische Wirkung haben (z.B. Nickel), oder bereits aus anderen Quellen (Lebensmitteln) ausreichend geliefert werden (z.B. Bor), oder aber bisher als arzneiliche Wirkstoffe galten. In letzterem Falle bestehen toxikologische Unsicherheiten, die selten mit „Nulltoleranz“ zu tun haben.

Besonders im Fokus stehen solche Substanzen, die Allergien oder Überempfindlichkeiten auslösen können. In der Kennzeichnung ist für häufig vorkommende Allergene gemäß der EU-Richtlinie 2000/13 die Lösung gefunden worden, dass ihr Zusatz unabhängig von der Menge immer angegeben werden muss. Das führt dazu, dass Hersteller, auch um mögliche Regressforderungen zu vermeiden, auf dem Etikett angeben: „kann ... enthalten“, falls Kontaminationen im Herstellungsprozess nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Ein wichtiges Beispiel anderer Art ist aber die Kennzeichnung von Lebensmitteln als „glutenfrei“, die einen Höchstwert an Gluten enthalten dürfen, der nach Kenntnislage unschädlich ist für Personen mit Glutenüberempfindlichkeit. Die Höhe des Grenzwertes ist derzeit in der Diskussion (20-200 ppm). Ein weiteres Beispiel sind Säuglingsanfangsnahrungen, die als „laktosefrei“ gekennzeichnet werden dürfen, wenn sie nicht mehr als 2,5 mg Laktose/100 kJ enthalten.

Einen weiteren Problemkreis bilden solche Substanzen, für deren Zusatz es keinen ernährungsphysiologischen Grund gibt. Für die beiden bereits genannten Elemente Bor und Nickel gilt beispielsweise, dass sie natürlicherweise oder als Kontamination in Lebensmitteln vorkommen können und daher das Verbot eines Zusatzes nicht mit einem Fehlen gleichgesetzt werden kann. In der Gesetzgebung gibt es zurzeit für Mineralstoffe keine Negativlisten. Eine solche ist aber z.B. für die kommende Verordnung über den Zusatz von Mineralstoffen, Vitaminen und anderen Stoffen zu Lebensmitteln vorgesehen. Regelungen, wie mit dem natürlichen Gehalt von nicht für den Zusatz zugelassenen Substanzen in Lebensmitteln umgegangen werden soll, sind nicht angedacht.

f) Nulltoleranzen im Zusammenhang mit oenologischen Verfahren oder für Behandlungsmittel bei der Weinherstellung

Basierend auf Artikel 45 der Verordnung (EG) 1493/1999 ist es im Bereich der Weinbeurteilung Beanstandungspraxis, dass der Nachweis der Anwendung nicht zugelassener **oenologischer Verfahren** bzw. **Behandlungsmittel** auch auf Basis des Nachweises von natürlich nicht vorkommenden Markerverbindungen geführt wird. Der Nachweis derartiger Verbindungen, die für eine bestimmte Praxis indikativ sind, steht bei entsprechend profundem Erkenntnisstand, der ein natürliches Vorkommen bzw. den Eintrag durch die Anwendung eines zugelassenen Verfahrens ausschließt, grundsätzlich in Bezug zum Prinzip der Nulltoleranz. Hierbei spielt insbesondere die analytische Nachweis- und Bestimmungsgrenze der entsprechenden Prüfmethode eine entscheidende Rolle. Die Grundsätze der Qualitätssicherung beispielsweise nach ISO EN 17025 gelten im Rahmen der Verordnung (EG) 822/2004 auch für den Bereich der offiziellen Weinanalytik und beinhalten im Falle einer Beanstandung eine besondere Sorgfaltspflicht seitens des Prüflaboratoriums. Häufig werden illegale Praktiken auch über natürliche Weininhaltsstoffe nachgewiesen, die die natürlichen Variationsgrenzen eindeutig überschreiten. Derartige Überschreitungen und

Aufdeckungen von bestimmten Markerverbindungen entsprechen dabei stets dem jeweiligen aktuellen Stand der Wissenschaft und es handelt sich in der Regel um Einzelfallbetrachtungen.

g) Nulltoleranzen für Rückstände von Veterinärpharmaka in Lebensmitteln tierischen Ursprungs

Für **Rückstände von Tierarzneimitteln** in Lebensmitteln tierischen Ursprungs existieren zahlreiche Nulltoleranzen. Betroffen sind alle Stoffe, die entweder nicht zugelassen sind, oder deren Einsatz explizit verboten ist. Mit dem Nachweis von Chloramphenicol in Garnelen aus Südostasien begann im Jahr 2001 eine Diskussion, wie mit Lebensmitteln zu verfahren ist, die Rückstände von pharmakologisch wirksamen Stoffen enthalten, deren Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren in der EU verboten ist. Die Vernichtung von Tonnen an Shrimps, die Chloramphenicolrückstände in nur geringen Mengen zwischen 0,1-1,0 µg/kg enthielten, erregte damals großes Aufsehen und führte zu zahlreichen Kontroversen.

§ 10 des LFGB (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches) sieht ein Verbot für das Inverkehrbringen von Lebensmitteln vor, wenn in oder auf ihnen Stoffe mit pharmakologischer Wirkung oder deren Umwandlungsprodukte vorhanden sind, für die nach EG- oder nationalen Vorschriften ein Anwendungsverbot bei Lebensmittel liefernden Tieren besteht. Diese Vorschrift ist kohärent mit der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90. Nach dieser Verordnung ist die Verabreichung von Stoffen, die in Anhang IV aufgeführt sind, oder die nicht in den Anhängen I-III gelistet sind, an Lebensmittel liefernde Tiere verboten (Artikel 5 und 14). Zu den Stoffen des Anhangs IV heißt es in Artikel 5: *„Kann für die Rückstände eines in Tierarzneimitteln verwendeten pharmakologisch wirksamen Stoffes keine Höchstmenge festgesetzt werden, da Rückstände des betreffenden Stoffes in Lebensmitteln tierischen Ursprungs in jeder Konzentration eine Gefahr für die Gesundheit des Verbrauchers darstellen, wird dieser Stoff in das Verzeichnis des Anhangs IV aufgenommen.“* Somit sind Rückstände von Stoffen, die in Anhang IV gelistet, aus rechtlicher Sicht a priori in jeder Konzentration als gesundheitsgefährdend zu betrachten. Grundsätzlich gilt für alle Stoffe des Anhangs IV und für alle Stoffe, die nicht in den Anhängen I bis III der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 aufgeführt sind, das Prinzip der Nulltoleranz. Gemäß Artikel 1 des Entwurfs einer Verordnung zur Änderung der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung soll die Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung um den § 4a erweitert werden. Laut diesem soll es über das Verbot des § 10 Abs. 1 Satz 1 des LFGB hinaus zusätzlich verboten werden, Lebensmittel gewerbsmäßig in den Verkehr zu bringen, die unter Verwendung des Verkehrsverbot von Absatz 1 unterliegenden Lebensmitteln hergestellt wurden. D.h., dass diese ebenfalls keine Stoffe mit pharmakologischer Wirkung oder deren Umwandlungsprodukte enthalten dürfen, die nach Artikel 5 Abs. 2 der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates bei den dort festgelegten Tierarten nicht angewendet werden dürfen.

Die EU-Entscheidung 2002/657/EG gibt Mindestleistungsgrenzen, so genannte MRPLs (minimum required performance limits) oder APLs* („analytical performance limits“) für Analysenmethoden vor, die von allen amtlichen Laboratorien der Gemeinschaft mindestens erreicht werden müssen. Sie sind rein analytisch begründet und können jederzeit nach unten korrigiert werden. Soweit verfügbar und validiert dürfen auch leistungsfähigere Methoden angewandt werden. Die MRPLs, die bislang nur für einige wenige Verbindungen (derzeit für

* Die APLs sollen gemäß des Entwurfs einer Kommissionsverordnung zur Ablösung der Richtlinie 96/23/EG („Rückstandskontrollrichtlinie“) begrifflich die bislang in der Entscheidung 2002/657/EG genannten „minimum required performance limits“ (MRPLs) ersetzen.

zehn Stoffe/ Stoffgruppen) festgesetzt wurden, sind keine rechtsverbindlichen Höchstmengen zur Überprüfung von Nulltoleranzen.

Um bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Nulltoleranz-Prinzips den internationalen Handel nicht zu beeinträchtigen, wurde mit Hilfe der Entscheidung 2005/34/EG die Beurteilung der Einfuhrfähigkeit von Lebensmitteln mit Rückständen pharmakologisch wirksamer Stoffe so geregelt, dass sie die Anwendung der MRPL-Werte der Kriterienentscheidung 2002/657/EG als Eingreifwert (reference points for action) vorschreibt. Somit sind Lebensmittel mit Rückstandskonzentrationen, die dem Wert des zugehörigen MRPLs entsprechen bzw. den Wert überschreiten, nach dem vorliegenden Entscheidungsentwurf bei der Einfuhr zu beanstanden. Die Warensendungen sind zu vernichten oder in die Ursprungsländer zurückzusenden. Mit Hilfe eines „Gentlemen’s Agreement“ (Statement to the Minutes of the Standing Veterinary Committee Meeting of 21 September 2004) wurde bewirkt, dass die Mitgliedstaaten den Ansatz der Entscheidung 2005/34/EG zur Kontrolle von Lebensmitteln mit Rückständen verbotener oder nicht zugelassener pharmakologisch wirksamer Stoffe auch bei innergemeinschaftlichen Maßnahmen zur Rückstandskontrolle anwenden. Das „Gentlemen’s Agreement“ ist jedoch ohne Rechtsgrundlage im Gemeinschaftsrecht. Die Entscheidung 2005/34/EG ist mit geltendem EG-Recht (Art. 5 der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 und mit der Richtlinie 96/23/EG) nicht kohärent und die MRPLs wurden als Eingreifwerte keiner Risikobewertung unterzogen. Bei der Weiterverfolgung eines analytisch basierten „Eingreifwert-Konzepts“ auf Basis von MRPLs wäre die technische Machbarkeit und nicht die Bewertung des gesundheitlichen Risikos das Maß für die Verkehrsfähigkeit von Lebensmitteln, die Rückstände von verbotenen bzw. nicht zugelassenen Tierarzneimitteln enthalten. Wenn keine MRPLs festgelegt werden bzw. diese nicht als rechtsverbindlich anzusehen sind, hängt die Überprüfung der Einhaltung der Nulltoleranzen und somit die Verkehrsfähigkeit von Lebensmitteln, die Rückstände von verbotenen bzw. nicht zugelassenen Tierarzneimitteln enthalten, allein von der Leistungsfähigkeit des jeweiligen untersuchenden Labors ab, und Lebensmittel die u.U. keine Gefährdung für den Verbraucher darstellen, müssen allein aus rechtlichen Gründen vom Markt genommen werden.

h) Rückstände von Pflanzenschutzmittel- und Biozidwirkstoffen in Lebensmitteln pflanzlichen oder tierischen Ursprungs

Für **Rückstände von Pflanzenschutzmitteln oder Biozidprodukten** in Lebensmitteln pflanzlichen oder tierischen Ursprungs gilt, sofern die entsprechenden Wirkstoffe nicht zur Anwendung in Pflanzenschutzmitteln oder Biozidprodukten zugelassen sind und keine anderslautende Höchstmenge in der Rückstandshöchstmengenverordnung (RHmV) festgeschrieben wurde (z.B. Importtoleranzen etc.), gemäß § 9 LFBG in Verbindung mit den Regelungen der RHmV eine Höchstmenge von 0,01 mg/kg.

Biozidwirkstoffe können aber auch nach Kontakt mit Lebensmitteln als **Kontaminanten** relevant werden, wenn sie z.B. zur Konservierung von Verpackungsmaterialien, zur Desinfektion von Behältnissen, Rohrleitungen oder Tierställen eingesetzt werden. Hierfür sind dann von der Rückstandshöchstmengenverordnung abweichende Regelungen heranzuziehen.

Für die Herstellung landwirtschaftlicher Produkte, die in Säuglingsanfangs- und Folanahrungen verwendet werden sollen, dürfen bestimmte Pflanzenschutzmittel nicht gebraucht werden. Darüber hinaus sind für einzelne Pflanzenschutzmittel niedrigere Höchstmengen als 0,01 mg/kg festgelegt worden (Anhang VIII bzw IX der Neufassung der Richtlinie 91/321/EWG von 2006).

Für Trinkwasser gilt für (fast) alle Pestizide und Biozide eine individuelle Höchstmenge von 0,1 µg/L. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten MRPLs sind diese ebenfalls analytisch abgeleiteten Höchstmengen rechtsverbindlich, obwohl auch hier die technische Machbarkeit und nicht das gesundheitliche Risiko das Maß für die Festlegung dieser Höchstmengen war und diese Höchstmengen für die jeweilige Substanz in der Regel nicht einer Risikobewertung unterzogen wurden.

Für die Bewertung von Pestizidmetaboliten im Grundwasser kann, wie in einer gemeinsamen Publikation von Mitarbeitern des BfR, des Umweltbundesamtes (UBA) und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) (Michalski et al., 2004) vorgeschlagen, unter bestimmten Voraussetzungen auch eine Bewertung nach einem TTC-Konzept vorgenommen werden.

i) Nulltoleranzen im Futtermittelbereich

Eines der wesentlichen Grundprinzipien des Futtermittelsicherheitsrechts lautet, dass Futtermittel nicht verfüttert werden dürfen, wenn davon auszugehen ist, dass sie die Gesundheit von Mensch oder Tier beeinträchtigen oder sich nachteilig auf die tierische Produktion auswirken können. Dies ist grundsätzlich durch § 17 des Gesetzes zur Neuordnung des Lebensmittel- und des Futtermittelrechtes vom 1. September 2005 (LFGB) sichergestellt. Für einige Stoffe gibt es wegen der besonderen Bedeutung spezielle zusätzliche Festlegungen zur Gewährleistung des freien Verkehrs mit Futtermitteln sowie zum Schutz des Verbrauchers.

Unerwünschte Stoffe in der Tierernährung

Das Vorkommen unerwünschter Stoffe – unerwünschte Stoffe sind Stoffe oder Erzeugnisse, mit Ausnahme von Krankheitserregern, die in und/oder auf einem zur Tierernährung bestimmten Erzeugnis vorhanden sind und eine potenzielle Gefahr für die Gesundheit von Mensch und Tier oder für die Umwelt darstellen oder die tierische Erzeugung beeinträchtigen können – in zur Tierernährung bestimmten Erzeugnissen, einschließlich in Zusatzstoffen, lässt sich nicht völlig ausschließen. Um zu vermeiden, dass solche Stoffe weder unerwünschte Auswirkungen auf die Tiergesundheit haben, noch eine Gefahr für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt darstellen, sind für einige unerwünschte Stoffe mit besonderer Bedeutung Höchstgehalte festgelegt. Die Höchstgehalte wurden unter Berücksichtigung der akuten Toxizität der Stoffe, ihrer Bioakkumulation und ihrer Abbaubarkeit festgesetzt.

Bei einigen Stoffen, deren Höchstgehalt unter Berücksichtigung der derzeitigen Grundbelastung festgesetzt wurde, werden die Bestrebungen, das Vorhandensein dieser Stoffe zu minimieren, mit der Festsetzung von Aktionsgrenzwerten unterstützt. Diese unterhalb der Höchstgehalte festgesetzten Werte führen bei Überschreitungen zu Maßnahmen, die das Ziel verfolgen, zunächst die Quellen zu ermitteln und dann eine Verringerung oder Beseitigung des Eintrags des unerwünschten Stoffes zu erreichen.

Die Liste der unerwünschten Stoffe in der Tierernährung enthält auch Stoffe, die nicht als Futtermittel oder als botanische Verunreinigung eingeschleust werden sollen. Es handelt sich dabei um Saaten und Früchte bestimmter Pflanzen sowie aus der Verarbeitung dieser Saaten und Früchte gewonnene Erzeugnisse. Diese Stoffe dürfen nur in „nicht bestimmbarer Menge“ im Futtermittel vorhanden sein.

Verbotene Stoffe in der Tierernährung

Mit der Entscheidung 2004/217/EG der Kommission vom 1. März 2004 wird ein Verzeichnis von Ausgangserzeugnissen festgelegt, deren Verkehr oder Verwendung in der Tierernäh-

rung verboten ist. Für diese Stoffe gilt ein generelles Verbot, das einer Nulltoleranz nahe kommt. Es handelt sich dabei um Stoffe, bei denen entweder von einer Gefährdung des Tieres oder des Menschen ausgegangen werden kann, oder von vornherein klar ist, dass sie sich als Futtermittel nicht eignen, oder wegen nicht definierter Herstellungs- bzw. Gewinnungsverfahren grundsätzlich ein Risiko darstellen. Diese Vorsorgemaßnahme soll auch bewirken, dass die Tierfütterung nicht zur Abfallverwertung genutzt wird (z.B. „Entsorgung“ von Kot oder Abfällen, die bei der Abwasserbehandlung anfallen, über den Weg der Verfütterung an lebensmittelliefernde Tiere). Bezüglich des Vorhandenseins von den ebenfalls als verbotene Stoffe gelisteten „Verpackungen und Verpackungsteile“ der Agrar- bzw. Lebensmittelindustrie wird in der Praxis den technischen Möglichkeiten durch die Tolerierung geringer Verunreinigungen Rechnung getragen werden.

Stoffe, deren Verfütterung verboten ist

In der Verordnung (EG) Nr. 999/2001 werden Bestimmungen über die Verfütterung von aus Tieren gewonnenen Proteinen festgelegt, mit denen die Übertragung transmissibler spongiformer Enzephalopathien (TSE) auf Tiere verhindert werden soll. Mit dieser Verordnung wird die Verwendung bestimmter tierischer Proteine zur Fütterung von Nutztieren verboten, weil solche Proteine entweder möglicherweise TSE-infektiös sind oder weil sie den Nachweis kleiner Mengen an möglicherweise TSE-infizierten Proteinen in Futtermitteln erschweren können. Das Gemeinschaftsrecht verbietet deshalb die Verfütterung von aus Säugetieren gewonnenen Proteinen, von sonstigen tierischen Proteinen und von Futtermitteln, die solche Proteine enthalten, an Wiederkäuer. Es gilt eine „Nulltoleranz“. Ausnahmen von diesen strengen Verfütterungsverboten sind nur für wenige Fälle vorgesehen, so zum Beispiel für geringen Anbau und erntebedingte Verunreinigungen bei Futtermitteln aus Wurzel- und Knollenfrüchten. Die Forderung der Nulltoleranz für tierische Bestandteile in Futtermitteln beruht auf der These, dass schon geringste Mengen TSE/BSE-haltigen Eiweißgewebes eine BSE-Infektion beim Rind auslösen können. Als Indiz für tierische Bestandteile werden Knochenfragmente herangezogen, die mikroskopisch zu bestimmen sind.

In Deutschland gehen die Verfütterungsverbote über die EU-weit geltenden Bestimmungen hinaus. So dürfen nicht nur proteinhaltige Erzeugnisse, sondern auch Fette aus Geweben warmblütiger Landtiere und von Fischen nicht an Nutztiere verfüttert werden; es gilt das Prinzip der Nulltoleranz.

Die Tolerierungsregelung für anbau- und erntebedingte Verunreinigungen wurde auf Drängen Deutschlands mit der Verordnung (EG) Nr. 1292/2005 vom 05. August 2005 getroffen und mit einer Eilverordnung vom 31. August 2005 in deutsches Recht umgesetzt. Darin wird festgelegt, dass die Verfütterung von Knollen- und Wurzelfrüchten sowie Futtermitteln, die solche Erzeugnisse enthalten, an Nutztiere zulässig ist, auch wenn darin Knochenfragmente nachgewiesen wurden. Bedingung ist eine befürwortende Risikobewertung mit der der Nachweis erbracht wird, dass die Art und Herkunft von Knochenfragmenten niedrig und bodentypisch ausfällt (Gehalte <0,5 %), und eine Kontamination mit verarbeiteten tierischen Proteinen ausgeschlossen werden kann. Mit diesen Regelungen wurde den Bedingungen der landwirtschaftlichen Praxis Rechnung getragen, ohne das Ziel der Verhütung, Kontrolle und Tilgung bestimmter transmissibler spongiformer Enzephalopathien aufzugeben.

Futterzusatzstoffe und bestimmte Erzeugnisse in der Tierernährung (Bioproteine)

Die Verwendung von Zusatzstoffen in Futtermitteln sowie bestimmter Erzeugnisse in der Tierernährung (die so genannten Bioproteine) unterliegt dem Verbotsprinzip mit Erlaubnisvorbehalt. Um die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt zu schützen, müssen sowohl Futterzusatzstoffe als auch Bioproteine eine Sicherheitsbewertung im Rahmen eines Zulassungsverfahrens durchlaufen, bevor sie in Verkehr gebracht, verwendet oder verarbeitet

werden. Nur zugelassene Zusatzstoffe und Bioproteine dürfen in Verkehr gebracht werden. Hier findet das Verbotsprinzip mit Zulassungsvorbehalt Anwendung. Diese Regelung dient der Flankierung und Durchsetzung des Zulassungsprinzips und kann deshalb nicht unter der Diskussion der so genannten Nulltoleranz subsumiert werden.

Verschleppungen

In der Mischfutterindustrie werden fast alle vom Markt geforderten Mischfutterrezepturen in so genannten Mehrproduktanlagen hergestellt. In solchen Mehrproduktanlagen sind Kreuzkontaminationen auf Grund technisch bedingter Verschleppungen von Bestandteilen vorangegangener Rezepturen nicht völlig auszuschließen. Nach Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 183/2005 vom 12. Januar 2005 mit Vorschriften für die Futtermittelhygiene muss der Futtermittelunternehmer technische oder organisatorische Maßnahmen treffen, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden und gegebenenfalls zu minimieren.

Futtermittel, die Futtermittelzusatzstoffe enthalten, welche nicht zugelassen sind, dürfen nicht in Verkehr gebracht und nicht verfüttert werden. Ein Problem stellte in den vergangenen Jahren die Verschleppung von Futterzusatzstoffen in Futtermitteln dar. Durch die Verfütterung solcher Mischfuttermittel, die Zusatzstoffe aus der Gruppe der pharmakologisch wirksamen Substanzen enthielten, an Nicht-Zieltierarten, kam es zu Rückständen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (Eiern). Diese Rückstände sind nach §10 LFBG zu beurteilen.

Im Rahmen der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurden Rückstände des für Junggehennen und Masthühner, aber nicht für Legehennen zugelassenen Futterzusatzstoffes Lasalocid-Natrium nachgewiesen. Lasalocid-Natrium ist ein gegen einzellige Darmparasiten (Kokzidien) gerichteter Wirkstoff, welcher bei Legehennen nicht zugelassen ist. Es ist verboten, vom Tier gewonnene Lebensmittel gewerbsmäßig in Verkehr zu bringen, wenn in oder auf ihnen Stoffe mit pharmakologischer Wirkung oder deren Umwandlungsprodukte vorhanden sind, die nicht als Futtermittelzusatzstoffe für das Tier, von dem die Lebensmittel stammen, zugelassen sind. Es gilt das Prinzip der Nulltoleranz. Für Rückstände von Lasalocid-Natrium in Eiern gilt auch in solchen Fällen das Prinzip der Nulltoleranz, in denen das BfR die Eier mit Blick auf die potenziellen gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher bewertet hatte, und dabei zu dem Ergebnis gelangte, dass die in den Eiern gemessenen Konzentrationen an Lasalocid-Natrium kein Gesundheitsrisiko für die Verbraucher darstellte. Diese Regelung dient der Durchsetzung der guten Herstellungspraxis bei der Verwendung pharmakologisch wirksamer Stoffe (Zulassung, Verwendung bei Zieltierarten) und entzieht sich damit einer üblichen gesundheitlichen Bewertung.

Um den Bedingungen des Binnenmarktes, des globalen Handels aber auch der Praxis Rechnung zu tragen, ist auf europäischer Ebene eine Tolerierungsregelung, wie sie bereits in anderen Mitgliedstaaten praktiziert wird, zu unterstützen. Zur Gewährleistung der guten Praxis bei der Verwendung bestimmter Zusatzstoffe könnten – z.B. ausgehend von einer in seiner Höhe noch festzulegenden Rückstandstoleranz in tierischen Erzeugnissen – tolerierbare Höchstgehalt in Mischfuttermitteln abgeleitet werden. Gegenwärtig prüft die EFSA, ob ein solches Konzept gesundheitlich vertretbar ist.

3.2 Nulltoleranzen für gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel

Die Zulassung **gentechnisch veränderter Lebens- und Futtermittel** ist durch die Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 geregelt. Danach sind nur solche gentechnisch veränderten Produkte verkehrsfähig, die eine Zulassung erhalten haben. Zugelassen werden nur solche gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermittel, die keine nachteiligen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt haben, den Verbraucher nicht irreführen

und sich von den Lebensmitteln, die sie ersetzen sollen, nicht so stark unterscheiden, dass ihr normaler Verzehr für den Verbraucher Ernährungsmängel mit sich brächte.

Gentechnisch veränderte Organismen (GVO) sowie Lebens- und Futtermittel, die GVO enthalten oder aus GVO hergestellt werden, sind kennzeichnungspflichtig. Die Kennzeichnungspflicht dient ausschließlich der Information und Wahlfreiheit der Verbraucher. Von der Kennzeichnungspflicht ausgenommen sind lediglich Lebens- und Futtermittel, die weniger als 0,9 % aus GVO stammendes Material enthalten, vorausgesetzt dieser Anteil ist zufällig oder technisch nicht zu vermeiden. Ein Schwellenwert von 0,5 % gilt für das zufällige oder technisch nicht vermeidbare Vorhandensein von GVO-Material in Lebens- und Futtermitteln, die noch nicht zugelassen sind, für die aber bereits eine befürwortende Stellungnahme der EFSA vorliegt und Nachweisverfahren öffentlich verfügbar sind. Eine Überschreitung dieser Grenzwerte stellt keine Gefahr für den Verbraucher dar.

Lebens- und Futtermittel, die Material aus nicht zugelassenen GVO enthalten, sind in der Europäischen Union (EU) nicht verkehrsfähig, d.h. für sie gilt die Nulltoleranz. Lebens- und Futtermittel, in denen sich Material von in der EU nicht zugelassenen GVO nachweisen lässt, müssen daher aus dem Verkehr gezogen werden. Mit den auf der Polymerasekettenreaktion (PCR) beruhenden Nachweisverfahren, sofern sie für den jeweiligen GVO bereits zur Verfügung stehen, lassen sich im Rohmaterial (z.B. Reiskörnern) GVO-Anteile von bis zu 0,01 % nachweisen. Die Nachweisgrenze steigt allerdings in Abhängigkeit vom Grad der Verarbeitung des Lebens- bzw. Futtermittels.

In der Praxis werden sich in pflanzlichen Produkten Spuren von GVO, die aus Ländern eingeführt werden, in denen diese GVO angebaut werden, aber auch in Ländern ohne nennenswerten kommerziellen, aber mit experimentellem Anbau, wie z.B. in Deutschland, nicht immer vermeiden lassen. Der Nachweis von Spuren in der EU nicht zugelassener transgener Sorten in Mais- und Reisimporten in den Jahren 2005 und 2006 belegt dies. International vereinbarte Verfahren zur Risikobewertung solcher, geringfügige Anteile GVO-Material enthaltenden Produkte sollten mit dem Ziel der Festlegung realistischer Toleranzgrenzen unter Berücksichtigung der Exposition angestrebt werden.

3.3 Nulltoleranzen für Mikroorganismen

Die Verordnung (EG) Nr. 178/2002 legt allgemeine Anforderungen an die Lebensmittelsicherheit fest, nach denen Lebensmittel, die eine gesundheitliche Gefahr darstellen, nicht in Verkehr gebracht werden dürfen. Lebensmittelunternehmer müssen Lebensmittel, die nicht sicher sind, vom Markt nehmen. Die Verordnung sieht vor, dass harmonisierte Sicherheitskriterien als Beitrag zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und für die Akzeptanz von Lebensmitteln festgelegt werden, insbesondere, was das Vorhandensein bestimmter **pathogener Mikroorganismen** anbelangt.

In der Verordnung (EG) Nr. 2073/2005 werden mikrobiologische Kriterien für bestimmte Mikroorganismen festgelegt, die von Lebensmittelunternehmern einzuhalten sind. Demnach legt ein „Mikrobiologisches Kriterium“ die Akzeptanz eines Erzeugnisses, einer Partie Lebensmittel oder eines Herstellungsprozesses anhand des Nichtvorhandenseins, des Vorhandenseins oder der Anzahl von Mikroorganismen und/oder anhand der Menge ihrer Toxine/Metaboliten je Einheit Masse, Volumen, Fläche oder Partie fest. Es wird unterschieden zwischen Kriterien, die eine Aussage über die Sicherheit eines Lebensmittels treffen (Lebensmittelsicherheitskriterien) und Kriterien, die Aussagen zu der hygienischen Beschaffenheit von Produkten oder zur erfolgreichen Durchführung von Herstellungsprozessen ermöglichen sollen (Prozesshygienekriterien). Werden Lebensmittelsicherheitskriterien nicht ein-

gehalten, muss sichergestellt werden, dass die Produkte nicht auf den Markt gelangen bzw. vom Markt genommen werden. Im Fall des Überschreitens der Prozesshygienekriterien sind verschärfte Anforderungen an die Hygiene der Herstellungsprozesse oder die Auswahl der Rohmaterialien zu stellen. Eine unmittelbare gesundheitliche Auswirkung auf den Menschen ist nicht zu erwarten.

Die Festlegung eines mikrobiologischen Kriteriums erfordert auch die Hinterlegung eines Stichprobenplans, der auf einer bestimmten Probenzahl beruht. Es wird dabei zwischen Zwei- und Drei-Klassen-Stichprobenplänen unterschieden.

Zwei-Klassen-Stichprobenpläne werden in der Regel für pathogene Mikroorganismen, angewendet. Dabei wird eine definierte Probenanzahl (n) auf das Vorkommen von bestimmten Erregern in einer festgelegten Probenmenge getestet. Diese Art der Untersuchung wird auch als Anwesenheits-/Abwesenheitsprüfung (qualitativ) bezeichnet.

Im Gegensatz dazu erfolgt beim Drei-Klassen-Stichprobenplan die Teilung der analysierten Partien in drei Gruppen: befriedigend / akzeptabel / unbefriedigend. Die Untersuchungsergebnisse gelten nach diesem Schema als befriedigend, wenn alle Proben (n) unter einem Schwellenwert (m) liegen, und als akzeptabel, wenn nicht mehr als eine definierte Anzahl Proben (c) den unteren Schwellenwert (m) überschreiten. Sie gelten als unbefriedigend, wenn der Höchstwert (M) von einer oder mehreren Proben überschritten wird bzw. wenn die Anzahl der Proben, die den Schwellenwert (m) überschreiten, größer ist als c .

Für beide Arten von Stichprobenplänen gilt, dass je nach untersuchter Probenanzahl eine kontaminierte Partie dennoch akzeptiert wird oder werden kann. So besteht beispielsweise bei einem Zwei-Klassen-Stichprobenplan eine 59%ige Chance, dass eine akzeptierte Partie 10 % *Salmonella*-positive Einheiten enthält, wenn $n=5$ Proben untersucht werden.

Die Wahrscheinlichkeit sinkt mit steigendem Stichprobenumfang pro Partie, jedoch erhöht sich der finanzielle und zeitliche Aufwand der Testung einer Partie um ein Vielfaches. So wird aus statistischer Sicht die Untersuchung von $n=60$ erforderlich, um mit 99%iger Sicherheit aussagen zu können, dass eine Partie frei von Salmonellen ist.

Homogene Verteilungen von Mikroorganismen in festen Lebensmitteln sind sehr unwahrscheinlich. So genannte „Nesterbildungen“ von einzelnen Spezies in festen Lebensmitteln werden in der Literatur häufig beschrieben und vergrößern die Unsicherheit aus statistischer Sicht weiter.

3.4 Nulltoleranzen für verbrauchernahe Produkte

Für Bedarfsgegenstände für den Lebensmittelkontakt existieren Positivlisten (z.B. die Richtlinie 2002/72/EG über Kunststoffe für den Lebensmittelkontakt) für die zur Herstellung verwendeten Stoffe. Eine Migration von toxikologisch problematischen Substanzen wie Kanzerogenen in Lebensmittel ist unerwünscht. Daher werden neue Substanzen, die als genotoxische Kanzerogene erkannt wurden, generell nicht in die Positivlisten aufgenommen (Nulltoleranzprinzip). In der Vergangenheit sind aber kanzerogene Stoffe, z.B. Vinylchlorid zur PVC-Synthese, in die Positivliste der Kunststoffrichtlinie unter der Anforderung aufgenommen worden, dass ein Übergang auf Lebensmittel nicht nachweisbar sein darf. In den Positivlisten ist für einige Substanzen, deren Übergang auf Lebensmittel aus toxikologischer Sicht nicht nachweisbar sein soll (z.B. Vinylchlorid), eine Nachweisgrenze von 0,01 mg/kg als Eingriffswert festgelegt.

Für kosmetische Mittel regeln die Richtlinie 76/768/EWG und ihre Anpassungen Verbote (Anhang II) und zulässige Höchstkonzentrationen von Stoffen in Fertigerzeugnissen (Anhang III). Insbesondere ist die Verwendung von Stoffen, die in Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend (CMR) der Kategorien 1, 2 und 3 eingestuft sind, in kosmetischen Mitteln verboten. Allerdings kann ein Stoff, der in Kategorie 3 eingestuft ist, dann in kosmetischen Mitteln verwendet werden, wenn er vom wissenschaftlichen Ausschuss der Europäischen Kommission für „Konsumgüter“ (SCCP: **S**cientific **C**ommittee for **C**onsumer **P**roducts) bewertet und für die Verwendung in kosmetischen Mitteln für zulässig befunden wurde (Artikel 4b in 2003/15/EG zur Änderung der Richtlinie 76/768/EWG).

In Deutschland wird die Risikobewertung bei Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln bisher im Allgemeinen nicht auf der Grundlage von Risikoextrapolationen aus quantitativen Dosis-Wirkungsbeziehungen vorgenommen. Weiterhin ist anzumerken, dass bei Produkten – abgesehen von Bedarfsgegenständen für den Lebensmittelkontakt – nur in Ausnahmefällen die toxikologischen Daten zur Verfügung stehen, die für eine quantitative Risikobewertung erforderlich sind. Darüber hinaus gibt es in den meisten Fällen auch keine wissenschaftlich fundierten Daten zur Exposition des Menschen. In jedem Fall muss daher eine Risikobewertung unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse, insbesondere von Speziesunterschieden in der Toxikokinetik und Toxikodynamik sowie auch entsprechender Wissenslücken erfolgen. Grundsätzlich sollte daher das ALARA-Prinzip (orientiert an der technischen Machbarkeit) zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht in Frage gestellt werden.

4 Alternativen zu Nulltoleranzen bei Lebens- und Futtermitteln?

Ein Grenzwert wie der „Acceptable Daily Intake“ (ADI) kann nur auf der Basis ausreichender toxikologischer Daten abgeleitet werden. Eine umfassende gesundheitliche Bewertung schließt die Ableitung eines solchen Grenzwertes ein, der auch bei „Null“ liegen kann. Für viele Stoffe, für die eine Nulltoleranz existiert, liegen jedoch oft nur unzureichende oder überhaupt keine toxikologischen Daten vor. Nulltoleranzen können und werden deshalb auch oder gerade für Verbindungen festgelegt, bei denen die toxikologische Datenlage eine quantitative Risikobewertung nicht zulässt. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es jedoch unbefriedigend, für Stoffe, gegenüber denen der Verbraucher im Alltag exponiert ist, keine Risikobewertung vorzunehmen. Es stellt sich somit die Frage, ob es Methoden bzw. Konzepte gibt, mit denen ein Verbraucherrisiko auch für Stoffe abzuleiten ist, bei denen die Datenlage unzureichend ist und/oder für die eine Nulltoleranz gilt. Einige dieser Konzepte und einige offene Fragestellungen im Zusammenhang mit der Nulltoleranz-Thematik sollen im Folgenden eingehender diskutiert werden.

4.1 „Margin of Exposure“ (MOE) und „Margin of Safety“ (MOS)

Das derzeit von der EFSA verfolgte Konzept zur Bewertung von genotoxischen Karzinogenen erfordert Daten nicht nur zur Exposition, sondern auch zur Dosis-Wirkungsbeziehung der kanzerogenen Wirkung. Hierzu wurde empfohlen, das Konzept des „**Margin of Exposure**“ (**MOE**) anzuwenden. Das BfR hat zu diesem Konzept im Mai 2005 ausführlich Stellung genommen (BfR, 2005). Die Abschätzung des gesundheitlichen Risikos mittels eines MOE ist jedoch mangels Daten über Substanzen, für die Nulltoleranzen gelten, oft nicht anwendbar.

Für nicht-genotoxische Stoffe könnte das Konzept des „**Margin of Safety**“ (**MOS**) angewendet werden. Hierbei wird der NOAEL aus Studiendaten mit wiederholten Gaben unterschiedlicher Dosen der geschätzten oder gemessenen menschlichen Exposition gegenüber-

gestellt. Als Standard-MOS gilt ein Wert von 100, der bei Ableitung eines ADI als Sicherheitsfaktor üblicherweise angewendet wird. Auch in diesem Fall ist das Konzept bei fehlenden Daten zur wiederholten Gabe nicht anwendbar.

4.2 Das Hormesis-Konzept

Als **Hormesis** (griech.: „Anregung, Anstoß“) wird im Allgemeinen ein biologischer Effekt bezeichnet, bei dem für schädliche oder giftige Substanzen in geringen Dosen gegensätzliche, also positive Wirkungen auf den Organismus beobachtet werden. Solche Effekte und das daraus abgeleitete so genannte **Hormesis-Konzept** und seine Anwendbarkeit für die Risikobewertung werden in verschiedenen Publikationen von Calabrese et al. (2005, 2003, 1998) bzw. Cook und Calabrese (2006a) vorgestellt. Das Hormesis-Prinzip wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert (Cook und Calabrese 2006b, Thayer et al. 2006). Die Anwendbarkeit eines Hormesis-Konzeptes für die Risikobewertung ist aus wissenschaftlicher Sicht derzeit nicht anerkannt. Diese Meinung wird auch durch eine Reihe wissenschaftlicher Publikationen gestützt (Kitchin und Drane 2005; Jayjock 2005; Thayer et al., 2005; Zapponi, G. und Marcello, I. 2006). So äußern sich Thayer et al. (2005) zu diesem Thema in einem in der Fachzeitschrift „Environmental Health Perspectives“ erschienenen Artikel wie folgt: „The assumption that hormesis is generally adaptive is an oversimplification of complex biological processes. Even if certain low-dose effects were sometimes considered beneficial, this should not influence regulatory decisions to allow increased environmental exposures to toxic and carcinogenic agents, given factors such as interindividual differences in susceptibility and multiplicity in exposures.“ Kitchin und Drane (2005) kommen in der Fachzeitschrift „Human & Experimental Toxicology“ zu dem Schluss: „At this point, it appears that hormesis is a long way away from common scientific acceptance and wide utility in biomedicine and use as the principal default assumption in a risk assessment process charged with ensuring public health protection.“

Die Anwendung eines so genannten Hormesis-Konzepts zur gesundheitlichen Bewertung von Rückständen würde einen vollkommenen Paradigmenwechsel darstellen, der aus heutiger wissenschaftlicher Sicht mit der derzeit bekannten Datenlage nicht zu rechtfertigen ist. Die Existenz von positiven Niedrigdosiseffekten, die für einige in hohen Dosen toxisch wirkende Substanzen beobachtet wurde, ist nicht grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die mechanistischen Hintergründe noch unklar sind. Davies et al. (2006) stellten mit Blick auf das Vorkommen von antibiotisch wirksamen Substanzen in subinhibitorischen Konzentrationen sogar fest: „It has been shown that all antibiotics, regardless of their receptors and mode of action, exhibit the phenomenon of hormesis and provoke considerable transcription activation at low concentrations“. Trotz dieser Beobachtungen sind hormetische Effekte nicht wie von Calabrese und Baldwin (2001) behauptet verallgemeinerbar und auf alle Stoffe pauschal übertragbar. So stellt Crump (2001) klar, dass allein aus statistischer Sicht die vorliegenden Daten nicht den Schluss zulassen, dass es sich bei Hormesis um ein universelles oder auch nur nahezu universelles stoffliches Phänomen handelt. Crump (2001) betont deshalb, dass das Phänomen der Hormesis nur unter dieser Voraussetzung in der behördlichen Risikobewertung von Stoffen für den gesundheitlichen Verbraucherschutz angewendet werden könnte. So lange dies jedoch nicht der Fall ist, darf ein aus gesundheitlicher Sicht positiver Hormesiseffekt nicht pauschal für alle in höheren Dosen als toxikologisch bedenklich eingestuft Stoffe postuliert oder unterstellt werden, ohne für die Einzelsubstanz im Niedrigdosisbereich positive Wirkungen gezeigt bzw. belegt zu haben. Aus den von Davies et al. (2006) beschriebenen hormetischen Effekten antibiotisch wirksamer Substanzen in subinhibitorischen Konzentrationen könnte zudem eine Begünstigung der Entwicklung pathogener Keime resultieren, die in Hinblick auf den gesundheitlichen Verbraucherschutz als negativ zu bewerten ist.

Grundsätzlich gilt jedoch, dass biologische Systeme meist zu komplex sind, um sich bei der Beurteilung der Wechselwirkungen auf einen „trait“ Charakter zu beschränken. Der Gesamtorganismus muss betrachtet werden, auch unter dem Aspekt der Balance von „life history traits“, d.h. einzelnen Fitnesskomponenten in ihrem Zusammenspiel: eine positive Beeinflussung eines Charakters kann zu einer negativen Beeinflussung eines anderen Charakters führen. Wenn nur ein Charakter studiert wird, kann der Einfluss auf einen anderen Charakter desselben Organismus nicht erkannt werden.

Hanekamp et al. (2003) führen als Beleg für die Notwendigkeit der Berücksichtigung des Hormesis-Prinzips bei der Risikobewertung an, dass die derzeit postulierte Extrapolation von Hochdosiseffekten oft nicht linear auf einen Nullwert hin möglich ist und daher nach Ansicht der Autoren zu einer Überschätzung bzw. Fehleinschätzung der tatsächlichen Gefahren führt. Zumindest Ersteres ist jedoch mit Hinblick auf das Vorsorgeprinzip vertretbar.

4.3 „Threshold of toxicological concern“ (TTC-Konzept)

Einen alternativen Ansatz zum Umgang mit Stoffen, für die nur unzureichende Daten vorliegen, bietet das Konzept eines „**Threshold of Toxicological Concern**“ (**TTC-Konzept**), das u.a. von Kroes et al. (2005) vorgestellt wurde. Bei diesem Konzept wird in einem mehrstufigen Ansatz für Gruppen von Substanzen eine maximale Exposition vorgeschlagen, wobei sich die Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit vergleichbaren toxikologischen Eigenschaften an den strukturellen Eigenschaften orientiert. Für die Anwendung dieses Konzepts ist somit für die Einzelsubstanz keine umfangreiche Datenbasis erforderlich, um aus toxikologischer Sicht einen zu „akzeptierenden“ Maximalgehalt abzuleiten. Für potenziell gentoxische Stoffe liegt die von Kroes et al. (2005) vorgeschlagene maximale tägliche Expositions menge bei 0,15 µg pro Person und Tag. Für nicht potenziell genotoxische Substanzen wird als kleinster Wert für den TTC eine Exposition von 1,5 µg pro Tag vorgeschlagen. Das von Kroes et al. (2005) vorgeschlagene Konzept kann noch nicht abschließend bewertet werden und bedarf einer intensiven Prüfung. Es ist jedoch in Hinblick auf das in der EU geltende Prinzip der gesundheitlichen Vorsorge nicht auf antibiotisch wirksame Substanzen anwendbar, die als Tierarzneimittel nicht zugelassen und ausschließlich für die Humantherapie vorgesehen sind, da die Problematik der Resistenzentwicklung bzw. der bevorzugten Selektion resistenter und/oder pathogener Keime, beim Vorhandensein antibiotisch wirksamer Substanzen in subinhibitorischen Spurenkonzentrationen, bei der Erstellung dieses Konzepts nicht berücksichtigt wurde. Ebenfalls auszunehmen von der Anwendung des TTC-Konzepts sind Stoffe mit endokrinen und allergenen Eigenschaften. Außerdem bleiben Fragen wie die Bioakkumulierbarkeit des jeweiligen Stoffes und die Bewertung von Mehrfachrückständen mit gleichem oder ähnlichem Wirkmechanismus zu klären. Grundsätzlich bietet das TTC-Konzept jedoch eine solide wissenschaftliche Basis zur Bewertung von Stoffen mit unzureichender Datenlage, um für diese aus toxikologischer Sicht tolerierbare Gehalte abzuleiten und nicht aus rein formalen, nicht risikobasierten Gründen eine Nulltoleranz festlegen zu müssen, die unter Umständen in der Praxis nur schwer zu kontrollieren ist und zu den beschriebenen Rechtsunsicherheiten führen kann. Es bleibt jedoch zu beachten, dass über ein TTC-Konzept abgeleitete, dann als gesundheitlich unbedenklich geltende Höchstgehalte auch analytisch überprüfbar sein müssen. Dies ist heutzutage, trotz der rasanten Entwicklung der instrumentellen Analytik, in Hinblick auf die von Kroes et al. (2005) für potenziell gentoxische Stoffe vorgeschlagene maximale tägliche Expositions menge von 0,15 µg pro Person und Tag in vielen Fällen noch nicht zu erwarten, vor allem dann nicht, wenn diese auch für den globalen Handel gelten, eingehalten werden und überprüfbar sein sollen. Aus Sicht der Risikobewertung stellt die Lücke zwischen einem als gesundheitlich unbedenklich geltenden Höchstgehalt und der analytischen Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze jedoch einen Bereich dar, der sich

einer Bewertung der gesundheitlichen Risiken entzieht. Ein analytisch nicht überprüfbarer Höchstgehalt stellt jedoch gegenüber einer bislang gültigen Nulltoleranz, was die Risikobewertung betrifft, keinen Vorteil dar. Die Anwendbarkeit des TTC-Konzepts sollte deshalb zunächst an einigen wenigen Stoffen, und mit Blick auf die Harmonisierbarkeit an Stoffen aus verschiedenen Fachgebieten, geprüft werden.

4.4 Weitere offene Fragestellungen

Hanekamp et al. (2003, 2004, 2005) adressieren in ihren Arbeiten einige wichtige und intensiv zu diskutierende Punkte, wie die mögliche **umweltbedingte, prozessbedingte oder natürliche Hintergrundbelastung** von Lebensmitteln oder die **Leistungsfähigkeit moderner analytischer Methoden** (siehe auch die Diskussion zu den MRPLs siehe 3.1.g). So bleibt für die jeweilige Substanz zu klären, ob z.B. die natürliche oder prozessbedingte Bildung von mit Nulltoleranzen belegten Stoffen signifikant zu deren Vorkommen in Lebensmitteln beiträgt. Ein interessantes Beispiel ist der Metabolit Semicarbazid (SEM), ein Abbauprodukt der in der europäischen Union verbotenen Tierarzneimittel Nitrofurantoin (Nitrofurazon) und Nitrofurantoin (siehe Nitrofurane in Anhang IV der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90). SEM wurde von der EFSA als schwaches nicht genotoxisches Karzinogen eingestuft (EFSA, 2005). Rückstände von SEM können neben dem illegalen Einsatz des genannten Tierarzneimittels auch aus anderen Quellen stammen (Hoenicke und Gatermann, 2006). So wurde SEM in glasverpackten Lebensmitteln mit Twist-Off-Verschlüssen gefunden, in die es als Abbauprodukt des Treibmittels Azodicarbonamid gelangt, das zum Aufschäumen von Kunststoffdichtmassen verwendet wurde (BfR 2003 a,b; EFSA, 2005). Die EU-Kommission hat deshalb am 6. Januar 2004 aus Vorsorgegründen die Richtlinie 2004/1/EG erlassen, wonach Azodicarbonamid seit dem 2. August 2005 nicht mehr verwendet werden darf. Neben der Verwendung der Vorläufersubstanz Azodicarbonamid als Treibmittel für Kunststoffe, wurden in der Zwischenzeit noch weitere potenzielle Quellen für das Vorkommen von SEM-Rückständen in Lebensmitteln identifiziert. SEM kann z.B. auch als Reaktionsprodukt bei der Bleichung mit Hypochlorid aus dem Dickungsmittel Carragenan entstehen (Hoenicke et al., 2004) oder in geringen Mengen bei der Pasteurisierung von Eiweißpulver (Gatermann et al., 2004). Auch das natürliche Vorkommen von SEM in marinen Lebensmitteln wie Algen und Krebsen wurde beschrieben (Hoenicke et al., 2004; Saari und Peltonen, 2004). Selbst wenn die genannten Quellen nach Ansicht der EFSA (2005) nur geringfügig zur Exposition mit SEM beitragen und das Risiko für den Verbraucher durch SEM-Rückständen aus toxikologischer Sicht als sehr gering eingestuft wird, so gilt aus rein rechtlicher Sicht für SEM als Abbauprodukt der verbotenen Tierarzneimittel Nitrofurantoin und Nitrofurantoin die Nulltoleranz.

Eine weitere, bislang unzureichend betrachtete Thematik betrifft das (ubiquitäre) Auftreten von Rückständen von Human- und Tierarzneimitteln, das inzwischen in zahlreichen Publikationen beschrieben wurde (Daughton und Ternes, 1999; Heberer 2002). Analytische Methoden weisen für einige Stoffe zudem einen Bias auf, unterhalb dessen ein anthropogenes Auftreten nicht als gesichert gelten darf.

4.5 Alternativen zu Nulltoleranzen in der Mikrobiologie

Bei pathogenen Mikroorganismen oder ihren Toxinen sind bei Überschreitung von rechtlich und aufgrund wissenschaftlicher Bewertungen fixierten Grenzwerten aus Gründen des vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes keine weiteren Toleranzen möglich, weil eine Überschreitung unmittelbar mit einer lebensmittelbedingten Infektion oder Intoxikation einhergehen kann. Darüber hinaus ist bei der Weiterverarbeitung, Lagerung oder Behandlung von kontaminierten Lebensmitteln, je nach Matrix und Erreger, mit einer Vermehrung der Keime zu rechnen, wodurch das Risiko einer Erkrankung zunimmt.

Ebenso sind auch beim Vorkommen pathogener Keime, die bislang nicht reglementiert sind, Maßnahmen zum Schutz der Verbraucher zu treffen.

5 Fazit und Ausblick

Die Prüfung von Alternativkonzepten für die Substanzen, für die ein ADI-Wert und darauf basierende Höchstmengen nicht abgeleitet werden können, hat ergeben, dass eine wissenschaftlich fundierte Risikobewertung, abhängig von der bestehenden Datenlage, dennoch möglich sein könnte. Hier sind insbesondere das MOE- und TTC-Konzept im Fokus. Bis zum Abschluss des wissenschaftlichen und gesellschaftspolitischen Diskurses hierüber, sollte, insbesondere für genotoxische Kanzerogene, am Prinzip der Nulltoleranz festgehalten werden.

Auch in der Mikrobiologie ist rechtlich bei auf Basis wissenschaftlicher Bewertungen fixierten Lebensmittelsicherheitskriterien aus Gründen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes kein Spielraum hinsichtlich der Grenzwerte einzuräumen.

Bei Stoffen ist die Überschreitung von Nulltoleranzen oft kein toxikologisches, immer jedoch ein rechtliches und verbraucherpolitisches Problem. Da die Feststellung von Überschreitungen von Nulltoleranzen von der analytischen Leistungsfähigkeit einzelner Methoden bzw. Labors abhängen kann, besteht, was deren Einhaltung betrifft, ein gewisses Maß an Rechtsunsicherheit. Nach Festsetzung von Eingreifwerten, die meist auf Basis der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze heutiger Analysemethoden festgesetzt werden, ist diese Rechtsunsicherheit allerdings nicht mehr gegeben. Die als Eingreifwerte abgeleiteten Höchstmengen bzw. -gehalte haben jedoch den Nachteil, dass sie im Laufe der Zeit durch die Entwicklung neuerer, noch leistungsfähigerer Analyseverfahren fachlich überholt werden können, obwohl sie rechtlich weiterhin gültig sind. Solange dies toxikologisch unbedenklich ist, ist dieser Nachteil als relativ gering anzusehen.

Eine Ausnahme bilden die sogenannten MRPL-Werte, die lediglich Mindestanforderungen an die Analysetechnik festlegen. Auf Basis eines „Gentlemen's Agreement“, das jedoch ohne Rechtsgrundlage im Gemeinschaftsrecht ist, werden diese derzeit in Anlehnung an die Entscheidung 2005/34/EG in der Praxis als Eingreifwerte („reference points for action“) zur Kontrolle von Lebensmitteln mit Rückständen verbotener oder nicht zugelassener pharmakologisch wirksamer Stoffe angewendet. Grundsätzlich gilt jedoch, dass im Falle eines mit einer validierten Analysemethoden durchgeführten Nachweises einer Verbindung unterhalb des entsprechenden MRPL-Wertes, die jeweilige Probe rechtlich weiterhin als Überschreitung der gesetzlichen Nulltoleranz zu beanstanden ist und die Frage der Beanstandung der Probe wieder von der analytischen Leistungsfähigkeit einzelner Methoden bzw. Labors abhängt.

Für die MRPLs und für alle anderen auf Basis der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze als Eingreifwerte abgeleiteten Höchstmengen bzw. -gehalte gilt, dass allein die technische Machbarkeit und nicht das gesundheitliche Risiko das Maß für die Festlegung dieser Höchstmengen war bzw. ist und diese Höchstmengen für die jeweilige Substanz in der Regel niemals einer Risikobewertung unterzogen wurden.

Grundsätzlich ist es möglich, eine Risikobewertung auch für solche Stoffe vorzunehmen, für die aus rechtlichen Gründen die Nulltoleranz gilt oder für die auf Basis der Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenze als Eingreifwerte abgeleitete Höchstmengen bzw. -gehalte festgesetzt wurden. Eine umfassende gesundheitliche Bewertung solcher Stoffe würde es aber erforder-

lich machen, für alle diese Substanzen toxikologische Grenzwerte abzuleiten. Dafür liegen allerdings oft nur unzureichende oder keine toxikologischen Daten vor.

Das BfR kommt auf Basis intensiver Diskussionen derzeit zu diesen Schlussfolgerungen:

- Das Auftreten hormetischer Effekte im Niedrigdosisbereich unterhalb der toxikologischen Wirkschwellen wurde für eine Reihe von Substanzen beschrieben. Die Verwendung eines „Hormesis-Konzepts“ für die Risikobewertung ist derzeit jedoch wissenschaftlich nicht ausreichend belegt und daher auch nicht anwendbar.
- Fragen zur möglichen natürlichen, prozess- oder umweltbedingten Hintergrundbelastung von Lebensmitteln sowie zur Leistungsfähigkeit moderner analytischer Methoden müssen in die zukünftigen Diskussionen stärker einbezogen werden.
- Die Abschätzung des Risikos mittels eines „margin of exposure“ (MOE), wie z.B. für natürlich vorkommende genotoxische Substanzen, ist für die Bewertung von Substanzen, für die derzeit eine Nulltoleranz oder ein analytisch basierter Eingreifwert gilt, in der Regel mangels toxikologischer Daten nicht anwendbar.
- Das in der wissenschaftlichen Literatur vorgeschlagene TTC-Konzept bedarf einer intensiven Prüfung. Es ist jedoch nicht auf bestimmungsgemäß auch in der Humanmedizin verwendete antibiotisch wirksame Stoffe und auf Stoffe mit endokrinen, allergenen und/oder bioakkumulierenden Eigenschaften anwendbar. Weiterhin sollte auf die analytische Überprüfbarkeit der über ein TTC-Konzept abgeleiteten Höchstgehalte für die Routineanalytik geachtet werden.
- Ungeklärt bleibt die Bewertung von Mehrfachrückständen mit gleichem oder ähnlichem Wirkmechanismus.
- In vielen Bereichen kann für die Gesamtbewertung von Rückständen und Kontaminanten in Lebens- und Futtermitteln zudem eine Risiko-Nutzen-Bewertung erforderlich werden.

6 Referenzen

6.1 Zitierte Literatur

- BfR (2003a) Semicarbazid als Kontaminante in glasverpackten Lebensmitteln. Vorläufige Bewertung des BfR vom 31. Juli 2003. Im Internet unter: http://www.bfr.bund.de/cm/208/semicarbazid_als_kontaminante_in_glasverpackten_lebensmitteln.pdf
- BfR (2003b) Semicarbazid in Lebensmitteln Ergänzende Stellungnahme des BfR vom 15. Oktober 2003. Im Internet unter: http://www.bfr.bund.de/cm/208/semicarbazid_in_lebensmitteln.pdf
- BfR (2005) Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Stoffe soll in der EU harmonisiert werden. Stellungnahme Nr. 029/2005 des BfR vom 18. Mai 2005. Im Internet unter: http://www.bfr.bund.de/cm/208/risikobewertung_genotoxischer_und_kanzerogener_stoffe_soll_in_der_eu_harmonisiert_werden.pdf
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. (1998) Hormesis as a biological hypothesis. *Environ. Health Perspect.* 106, 357-362.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. (2001) Hormesis: A Generalizable and Unifying Hypothesis. *Critical Reviews in Toxicology* 31, 353-424.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. (2003) The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology. *Toxicol. Sci.* 71, 246-250.

- Calabrese E.J., Cook R.R. (2005) Hormesis: how it could affect the risk assessment process. *Human Experimental Toxicol.* 24, 265-270.
- Cook R., Calabrese E. (2006a) The importance of hormesis to public health. *Environ. Health Perspect.* 114, 1631-1635.
- Cook R., Calabrese E. (2006b) Hormesis Is Biology, Not Religion. *Environ. Health Perspect.* 114, A688.
- Crump, K. (2001). Evaluating the evidence for hormesis: A statistical perspective. *Critical Reviews in Toxicology* 31, 669-679.
- Daughton, C.G., Ternes, T.A. (1999) Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107, 907-938.
- Davies, J., Spiegelman, G., Yim, G. (2006). The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Current Opinion in Microbiology* 9, 445-453.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2005) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Semicarbazide in food Question number EFSA-2003-235. *The EFSA Journal* 219, 1-36 Im Internet unter: http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_opinions/1005.Par.0001.File.dat/afc_op_ej219_semicarbazide_en2.pdf
- Gatermann R., Hoenicke K., Mandix M. (2004) Formation of semicarbazide (SEM) from natural compounds in food by heat treatment. *Czech. J. Food Sci.* 22, 353-354.
- Hanekamp, J. C. et al. (2003) Chloramphenicol, food safety and precautionary thinking in Europe. *Environ. Liability* 6, 209-221.
- Hanekamp, J. C. et al. (2004): Beyond zero tolerance: a new approach to food safety and residues of pharmacologically active substances in foodstuffs of animal origin. *Environ. Liability* 1, 33-39.
- Hanekamp, J. C. et al. (2005): Veterinary residues and new European legislation: a new hope? *Environ. Liability* 2, 52-55.
- Heberer, Th. (2002) Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicol. Lett.*, 131, 5-17.
- Hoenicke K., Gatermann K. (2006): How can zero tolerances be controlled? The case study of Nitrofurans. *Accred. Qual. Assur.* 11, 29-32.
- Hoenicke K., Gatermann R., Hartig L., Mandix M., Otte S. (2004) Formation of semicarbazide (SEM) in food by hypochlorite treatment: Is SEM a specific marker for nitrofurazone abuse? *Food Addit. Contam.* 21, 526-537.
- Jayjock M.A. (2005) How much is enough to accept hormesis as the default? or 'At what point, if ever, could/should hormesis be employed as the principal dose-response default assumption in risk assessment? *Human Experimental Toxicol.* 24, 245-247.
- Kitchin K.T., Drane J.W. (2005) A critique of the use of hormesis in risk assessment. *Human Experimental Toxicol.* 24, 249-253.
- Kroes R., Kleiner J., Renwick A. (2005) The Threshold of Toxicological Concern Concept in Risk Assessment. *Toxicol. Sci.* 86, 226-230.
- Michalski B, Stein B, Niemann L, Pfeil R, Fischer R (2004): Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens für Pflanzenschutzmittel. *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd.*, 56, 53-59.
- Saari L., Peltonen K. (2004) Novel source of semicarbazide: levels of semicarbazide in cooked crayfish samples determined by LC/MS/MS. *Food Addit. Contam.* 21, 825-832.
- Thayer K.A., Melnick R., Burns K., Davis D., Huff J. (2005) Fundamental flaws of hormesis for public health decisions. *Environ. Health Perspect.* 113, 1271-1276.

Thayer K., Melnick R., Huff J., Burns K., Davis D. (2006) Hormesis: A new religion? *Environ. Health Perspect.* 114, A632-A633.

Zapponi, G., Marcello, I. (2006). Low-dose risk, hormesis, analogical and logical thinking. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076, 839–857.

6.2 Weitere Literatur

Barlow S., Renwick A.G., Kleiner J., Bridges J.W., Busk L., Dybing E., Edler L., Eisenbrand G., Fink-Gremmels J., Knaap A. (2006) Risk Assessment of Substances That Are Both Genotoxic and Carcinogenic: Report of an International Conference Organized by EFSA and WHO With Support of ILSI Europe. *Food Chem. Toxicol.* 44, 1636-1650.

Blackburn K., Stickney J.A., Carlson-Lynch H.L., McGinnis P.M., Chappell L., Felter S.P. (2005) Application of the Threshold of Toxicological Concern Approach to Ingredients in Personal and Household Care Products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 43, 249-259.

Dolan D.G., Naumann B.D., Sargent E.V., Maier A., Dourson M. (2005) Application of the Threshold of Toxicological Concern Concept to Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 43, 1-9.

Klaus, Barbara (2004): „Nulltoleranzen“ im Lebensmittel- und Futtermittelrecht – Eine kritische Bestandsaufnahme; *Zeitschrift für Stoffrecht (StoffR)* 1 (2004). 98-109.

Larsen J.C. (2006) Risk Assessment of Chemicals in European Traditional Foods. *Trends in Food Sci. Technol.* 17, 471-481.

O'Brien J., Renwick A.G., Constable A., Dybing E., Muller D.J.G., Schlatter J., Slob W., Tuetting W., van Benthem J., Williams G.M., Wolfreys A. (2006) Approaches to the Risk Assessment of Genotoxic Carcinogens in Food: A Critical Appraisal. *Food Chem. Toxicol.* 44, 1613-1635.

Streinz, R. (2002): Wie viel ist Nichts? Ist Nichts zu viel? – Rechtliche Probleme der Definition von Grenzwerten im Lebensmittelrecht, IN: *Spurenanalytik: Sicherheit oder Verunsicherung des Verbrauchers?*, Werkstattbericht 8 der Stockmeyer Stiftung für Lebensmittelrecht, 23. Oktober 2002, Bonn, 22-41; <www.stockmeyer-stiftung.de>, aufgerufen am 25.01.2007.

Wrede, O. (2004): Das europäische Futtermittelrecht unter dem Einfluss des Konzeptes der Lebensmittelsicherheit. *Schriftenreihe des Institutes für Landwirtschaftsrecht der Universität Göttingen*, Band 52; Carl Heymanns, Köln, Berlin, München 2004.

Zipfel, W.; Berg, H. (1989): Der lebensmittelrechtliche Schutz des Verbrauchers vor Rückständen und Verunreinigungen; *Zeitschrift für das gesamte Lebensmittelrecht (ZLR)* 16 (4/1989): 427-446.