



Lebensmittelchemische Gesellschaft  
Fachgruppe in der Gesellschaft Deutscher Chemiker  
Arbeitsgruppe Tierarzneimittelrückstände

## Laborvergleichsuntersuchung

### „Tierarzneimittelrückstände in Honig“

Durchführung: Arbeitsgruppe Tierarzneimittelrückstände

Honigbereitung: Bernd Kämpf

Auswertung: Ralf Lippold

Bericht: Ralf Lippold

## Laborvergleichsuntersuchung „Tierarzneimittelrückstände in Honig“

Auf der Frühjahrssitzung 2011 hatte die Arbeitsgruppe „Tierarzneimittelrückstände“ der Lebensmittelchemischen Gesellschaft (künftig kurz AG) die Durchführung einer internen Laborvergleichsuntersuchung unter Verwendung der Matrix Honig beschlossen. Über die bevorstehende Durchführung wurden im Juli per e-Mail alle aktiven und korrespondierenden Mitglieder der AG informiert. Der Untersuchungsumfang des internen Laborvergleichs umfasste folgende Stoffe:

<b>Sulfonamide:</b>	Sulfadiazin, Sulfadimethoxin, Sulfadimidin, Sulfamerazin, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxypyridazin, Sulfanilamid, Sulfathiazol, Sulfadoxin, Sulfachinoxalin
<b>Diaminopyrimidine:</b>	Trimethoprim
<b>Tetracycline:</b>	Chlortetracyclin, Doxycyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin
<b>Macrolide:</b>	Tylosin A, Tylosin B, Erythromycin
<b>Amphenicole:</b>	Chloramphenicol
<b>Nitroimidazole:</b>	Dimetridazol, HMMNI, Metronidazol (MNZ), MNZOH, Ronidazol, Ipronidazol (IPZ), IPZOH
<b>Sonstige:</b>	Dapson

Ein Mitglied der AG stellte für den Laborvergleich drei verschiedene Honigproben (2 Proben mit sowohl gewachsenen Rückständen und als auch dotierten Stoffen, eine Blank-Probe) her. Zur Herstellung von Probe 1 wurde ein kubanischer Honig mit etwa 800 µg/kg **Tylosin A** und von Probe 2 ein Waldhonig mit etwa 2900 µg/kg **Sulfadimidin** verwendet. Beide Proben wurden mit Rückstands-freiem Honig verdünnt und dabei mit weiteren Tierarzneimitteln (**Erythromycin, Dapson, Sulfachinoxalin, Chloramphenicol, Metronidazol, Tetracyclin**) versetzt. Der Probenversand erfolgte Anfang August.

13 Laboratorien nahmen an der internen Laborvergleichsuntersuchung teil. Die Wahl der Untersuchungsmethode war freigestellt. Obwohl der 14.10.2011 spätester Abgabetermin sein sollte, lagen die letzten Ergebnisse erst kurz vor der Sitzung Anfang November vor.

Auf der Sitzung im November erläuterte der Obmann das zur Erfassung der Ergebnisse versandte Ergebnisdatenblatt und stellte dann die erzielten Ergebnisse vor.

Die Bewertung der Laborergebnisse erfolgte über mit der Horwitz-Funktion berechnete Vergleichsstandardabweichungen. Da diese mit abnehmenden Konzentrationen von Analyten unverhältnismäßig stark ansteigen (bei 100 µg/kg entspricht der Variationskoeffizient 22,6 %), wurden die Variationskoeffizienten zur Vermeidung zu „breiter“ Beurteilungszonen

auf maximal 22 % beschränkt. Im "Harmonized Protocol" wird auch auf die Möglichkeit der Verwendung von Algorithmus A zur Berechnung robuster Werte für die Standardabweichung von Daten hingewiesen. Algorithmus A ist enthalten in der Norm DIN ISO 5725-5, in welcher alternative Methoden für die Ermittlung der Präzision eines vereinheitlichten Messverfahrens beschrieben werden. Bei diesem robusten statistischen Berechnungsverfahren werden extreme Werte zwar nicht ausgeschlossen aber deren Einfluss auf das Berechnungsergebnis wird erheblich vermindert. Der Wert der robusten Standardabweichung wurde bei allen Wirkstoffen zusätzlich berechnet (die rot hervorgehobenen Ergebnisse blieben dabei unberücksichtigt).

Die erzielten Ergebnisse wurden in der AG ausführlich diskutiert. Bei allen Stoffen wurde dabei besonders darauf geachtet,

- ob bei der Aufarbeitung ein Hydrolyseschritt enthalten und
- ob ein Einfluss durch den Hydrolyseschritt erkennbar war.

Ein Teilnehmer berichtet, dass bei der ersten Untersuchung auf **Erythromycin**, die zeitnah zum Erhalt der Proben erfolgte, ca. 30 µg/kg Erythromycin festgestellt wurden. Einige Wochen später, bei der die Standardadditionsmethode angewendet wurde, konnten dagegen sowohl extern als auch über die Standardaddition ausgewertet nur noch 6 µg/kg gefunden werden. Nach Erfahrungen eines anderen Mitglieds wandelt sich Erythromycin bereits in schwach saurer Umgebung in **Anhydroerythromycin** um. Daher sollte das Anhydrid auch Bestandteil des Untersuchungsumfangs sein (Anhydroerythromycin A ist beispielsweise bei Sigma-Aldrich als Standard erhältlich). Ein anderer Teilnehmer weist darauf hin, dass trotz saurer Hydrolyse der dotierte Wert für Erythromycin gefunden wurde. Allerdings wurde über eine parallel aufgearbeitete Matrix kalibriert und ausgewertet. Deshalb wird vermutet, dass die Hydrolyse/Effekte dadurch eventuell kompensiert wurden. Es wird daher empfohlen, bis auf weiteres bei der Untersuchung auf Makrolide keine Hydrolyse durchzuführen.

Bei den Teilnehmern, welche die Honigproben bei pH 6 (oder darüber) und ohne saure Hydrolyse extrahiert haben, wurden **Dapson** und die Sulfonamide (**Sulfachioxalin** und **Sulfamidin**) mehrheitlich entweder nicht detektiert oder zu niedrig bestimmt. Wurde dagegen eine Hydrolyse durchgeführt, lagen die Werte meist in Höhe der dotierten Level. Besonders bei Dapson besteht die Vermutung, dass eine Hydrolyse unter stark sauren Bedingungen durchgeführt werden muss, um die glykosidische Bindung zu spalten.

Bei **Trimethoprim**, **Tetracyclin**, **Tylosin A**, **Chloramphenicol** und **Metronidazol** sind keine Einflüsse auf die Ergebnisse durch die gewählten Aufarbeitungsbedingungen zu erkennen.

Insbesondere **Chloramphenicol** konnte von allen Teilnehmern sehr gut bestimmt werden, was allerdings nach Ansicht der AG sowohl am verbreiteten Einsatz stabil-isotopen markierter interner Standards als auch an den langjährigen Erfahrungen damit liegt.

**Tylosin B** konnte gut bestimmt werden, hier gab es nur zwei Ausreißer. Von einem Teilnehmer wurde über eine Umwandlung von Tylosin A zu Tylosin B (Desmycosin) berichtet. Ein anderer Teilnehmer hat die Erfahrung, dass der Abbau weniger als 10% beträgt. Ein weiterer Teilnehmer berichtet von eigenen Untersuchungen, dass in dotiertem Honig unter Laborbedingungen innerhalb einer Woche kein Abbau von Tylosin A in B stattgefunden hat. In Fütterungsstudien wurde nach der nach Fütterung von Tylosin A über einen längeren Zeitraum auch Tylosin B gefunden. Auf Grund dieser Erfahrung sollte nach Ansicht der AG Tylosin B immer mit untersucht werden.

Diskutiert wurde auch ein möglicher Einfluss der Lagertemperatur auf die Umwandlung der Tierarzneimittel. Ein Teil der Mitglieder der AG lagert Honigproben und auch dotierte Honigproben bei Raumtemperatur. Ein Teilnehmer wird einen Versuch mit Erythromycin durchführen, bei dem eine Probe unmittelbar nach der Dotierung eingefroren wird. Er nimmt an, dass es so zu keiner Umwandlung zum Anhydrid kommt.

**Falsch positives Ergebnis:** Teilnehmer 11 findet in Probe 21,2 µg/kg **Trimethoprim**. Es handelt sich hierbei mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine fehlerhafte Eintragung, da vom Teilnehmer in der gleichen Probe Sulfachinoxalin nicht gefunden wurde. Allerdings wurde der mögliche Fehler seitens Teilnehmer 11 nicht erkannt, als die Ergebnisse zur kritischen Durchsicht noch einmal an die Laboratorien zurückgesendet worden waren.

#### **Vorläufige Folgerungen aus den Ergebnissen der Laborvergleichsuntersuchung:**

Tylosin B:	Aufnehmen in Routineuntersuchung, da dieses aus Tylosin A entstehen kann
Erythromycin:	Anhydrid in Routineuntersuchungsprogramm aufnehmen
Matronidazol:	gut bestimmbar aufgrund des internen Standards
Chloramphenicol:	gut bestimmbar aufgrund des internen Standards
Dapson:	Saure Hydrolyse unbedingt erforderlich
Sulfonamide:	Hydrolysebedingungen noch nicht klar, stärker sauer eher unschädlich (Sulfadimidin: gewachsener Rückstand, Hydrolysebedingungen noch nicht geklärt) (Sulfachinoxalin: Hydrolysebedingungen noch nicht geklärt)

**Erfahrung der Teilnehmer bezüglich der im Untersuchungsumfang enthaltenen Stoffe**

Substanz	Teilnehmer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sulfadiazin		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Sulfadimethoxin		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Sulfadimidin		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	1
Sulfadoxin		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Sulfamerazin		1	1	1	0	1	3	--	3	0	1	1	3	0
Sulfamethoxazol		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Sulfamethoxypyridazin		1	1	1	0	1	3	--	3	0	1	1	3	0
Sulfanilamid		1	1	1	0	1	3	1	3	0	--	1	--	0
Sulfathiazol		1	1	1	0	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Trimethoprim		1	1	1	--	1	3	--	3	0	--	1	3	0
Chlortetracyclin		1	1	1	1	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Doxycyclin		1	1	1	1	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Oxytetracyclin		1	1	1	1	1	3	1	3	0	1	1	3	0
Tetracyclin		1	1	1	1	1	3	1	3	0	1	1	3	1
Tylosin A		1	1	1	0	1	3	1	3	0	--	1	3	1
Tylosin B		1	2	3	0	3	3	1	3	0	--	1	3	1
Erythromycin		1	1	1	0	1	3	1	3	0	--	1	3	1
Chloramphenicol		1	1	1	0	1	1	1	3	0	1	1	--	1
Dimetridazol		1	4	3	--	3	2	2	3	0	--	1	--	0
HMMNI		--	4	3	--	3	2	2	3	0	--	--	--	0
Metronidazol (MNZ)		1	4	3	--	3	2	2	3	0	--	1	--	1
MNZOH		--	4	3	--	3	2	2	3	0	--	--	--	0
Ronidazol		1	4	3	--	3	2	2	3	0	--	1	--	0
Ipronidazol (IPZ)		--	4	3	--	3	2	2	3	0	--	--	--	0
IPZOH		--	4	3	--	3	2	2	3	0	--	--	--	0
Dapson		1	4	1	--	3	3	--	3	0	4	1	3	1

**Erläuterungen:**

- nicht untersucht
- 0 keine Angaben
- 1 Validiert (Bestandteil der Routine)
- 2 Validiert (im laufenden Jahr)
- 3 Neu aufgenommen (erprobt)
- 4 Neu (keine Erfahrungen bisher)

**Quantifizierung der im Untersuchungsumfang enthaltenen Stoffe**

Substanz	Teilnehmer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sulfadiazin		7	5	7	5	--	4	1	--	--	5	4	7	--
Sulfadimethoxin		7	5	7	5	--	4	1	--	--	5	4	7	--
Sulfadimidin		7	5	7	5	4	4	1	7	1	5	4	7	4
Sulfadoxin		7	5	7	5	--	4	1	--	--	5	5	7	--
Sulfamerazin		7	5	7	5	--	4		--	--	5	5	7	--
Sulfamethoxazol		7	5	7	5	--	4	1	--	--	5	4	7	--
Sulfamethoxypyridazin		7	5	7	5	--	4	--	--	--	5	5	7	--
Sulfanilamid		7	5	7	5	--	4	1	--	--		5		--
Sulfathiazol		7	5	7	5	--	4	1	--	--	5	4	7	--
Trimethoprim														
Chlortetracyclin		7	5	7	3	--	5	2	--	--	5	5	7	--
Doxycyclin		7	5	7	3	--	5	2	--	--	5	5	7	--
Oxytetracyclin		7	5	7	3	--	5	2	--	--	5	5	7	--
Tetracyclin		7	5	7	3	6	5	2	7	1	5	4	7	1
Tylosin A		7	5	7	2	4	4	2	7	1	--	5	7	4
Tylosin B		7	5	7	2	8	4	2	--	--	--	5	7	4
Erythromycin		7	5	4	2	6	4	1	--	--	--	5	7	4
Chloramphenicol		7	4	1	1	4	4	8	--	1	4	4	--	1
Dimetridazol		7	4	4	--	--	1	1	--	--	--	5	--	--
HMMNI		--	4	4	--	--	1	1	--	--	--	8	--	--
Metronidazol (MNZ)		7	4	4	--	4	1	1	--	--	--	4	--	1
MNZOH		--	4	4	--	--	1	1	--	--	--	8	--	--
Ronidazol		7	4	4	--	--	1	1	--	--	--	5	--	--
Ipronidazol (IPZ)		--	4	4	--	--	1	1	--	--	--	8	--	--
IPZOH		--	4	4	--	--	1	1	--	--	--	8	--	--
Dapson		7	5	7	--	4	7		--	1	5	5	7	4

**Erläuterungen:**

- nicht untersucht oder keine Angaben
- 1 ESTD mit ISTD-Korrektur
- 2 ESTD mit Wiederfindungskorrektur
- 4 MSTD mit ISTD-Korrektur
- 5 MSTD mit Wiederfindungskorrektur
- 7 Standardaddition
- 8 Sonstige

**Detektion der im Untersuchungsumfang enthaltenen Stoffgruppen**

Substanzen	Teilnehmer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sulfonamide		1	1	1	1	1	1	11	3	1	11	1	1	1
Trimethoprim		1	1	1	--	--	1	--	3	1	--	1	1	--
Tetracycline		1	1	1	1	1	1	11	3	1	11	1	1	1
Macrolide		1	1	1	1	1	1	1	3	1	--	1	1	1
Chloramphenicol		1	10	1	1	1	1	11	1	10	1	1	--	10
Nitroimidazole		1	1	1	--	1	1	1	3	--	--	1	--	1
Dapson		1	1	--	--	1	1	--	3	1	11	1	1	1

**Erläuterungen:**

- nicht untersucht
- 1 LC-MS/MS (QQQ)
- 3 LC-MS-(Q)-TOF
- 10 GC-MS (Q)
- 11 UV-Detektion

## Ergebnisse

### Sulfachinoxalin in Probe 2 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hydrolyse	Hinweis
1	19,00					19,0	-0,60	-0,14	ja	
2	5,84	7,38	7,83			7,02	-12,58	-2,92	nein	
3	20,1					20,1	0,50	0,12	ja	
4	24,0	15,0	25,0	18,0		20,5	0,90	0,21	ja	
5	8,18	7,91	7,69			7,93	-11,67	-2,71	ja	
6	Na					Na			nein	
7	Na					Na			ja	
8	19,1					19,1	-0,50	-0,12	ja	
9	33,0	30,0				31,5	11,90	2,76	ja	
10	21,2	20,5				20,85	1,25	0,29	ja	UV-VIS mit NSD
11	Nd					Nd		?		
12	18,3	16,0				17,15	-2,45	-0,57	ja	
13	40,0	37,9	41,6			39,83	20,23	4,69	nein	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	25	
Anzahl Werte:	22	10
Minimalwert:	5,84	7,02
Mittelwert:	20,16	20,30
Median:	19,05	19,60
VB <sub>95%</sub>	4,50	5,87
Dotierung:	25	25
Maximalwert:	41,60	39,83
Standardabweichung:	10,90	9,72
Stdabw (Horwitz):	4,19	4,31
srobust:		9,73
Horrat-Wert:	2,6	2,3
Stabw/srobust:		1,0



### Sulfadimidin in Probe 2 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hydrolyse	Hinweis
1	71,0					71,00	4,50	0,31	ja	
2	33,3	33,3	38,5			35,03	-31,47	-2,15	nein	
3	51,3					51,30	-15,20	-1,04	ja	
4	81,0	72,0	68,0			73,67	7,17	0,49	ja	
5	29,7	27,3	27,9			28,30	-38,20	-2,61	ja	
6	50,4	56,7				53,55	-12,95	-0,89	nein	
7	67,7	72,3				70,00	3,50	0,24	ja	
8	71,3					71,30	4,80	0,33	ja	
9	65,0	68,0				66,50	0,00	0,00	ja	
10	55,7	54,7				55,20	-11,30	-0,77	ja	UV-VIS mit NSD
11	82,7					82,70	16,20	1,11		
12	96,4	92,0				94,20	27,70	1,89	ja	
13	33,2	30,6	36,0			33,27	-33,23	-2,27	nein	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	26	
Anzahl Werte:	26	13
Minimalwert:	27,30	28,3
Mittelwert:	56,38	60,46
Median:	56,20	66,50
VB <sub>95%</sub>	8,48	12,01
Dotierung:		
Maximalwert:	96,40	94,2
Standardabweichung:	20,99	19,88
Stdabw (Horwitz):	<b>12,36</b>	<b>14,63</b>
srobust:		22,55
Horrat-Wert:	1,7	1,4
Stabw/srobust:		0,9

### Dapson in Probe 2 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hydrolyse	Hinweis
1	17,0					17,00	3,95	1,38	ja	
2	2,1	2,8	3,0			2,66	-10,39	-3,62	nein	
3	23,1					23,10	10,05	3,50	ja	
4	NA					na			ja	
5	2,5	2,0	1,8			2,11	-10,94	-3,81	ja	
6	1,4	1,4	1,3			1,38	-11,67	-4,06	nein	
7	nA					na			ja	
8	0,0					0,00	-13,05	-4,55	ja	
9	32,0	35,0				33,50	20,45	7,12	ja	
10	13,6	12,5				13,05	0,00	0,00	ja	UV-VIS mit NSD
11	17,1	21,4	18,2	22,90		19,90	6,85	2,39		
12	28,5	27,2				27,85	14,80	5,15	ja	
13	6,7	7,7	6,5			6,97	-6,08	-2,12	nein	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	27	
Anzahl Werte:	25	11
Minimalwert:	0,00	0,0
Mittelwert:	12,31	13,41
Median:	7,72	13,05
VB <sub>95%</sub>	4,40	7,07
Dotierung:	20	20
Maximalwert:	35,00	33,5
Standardabweichung:	11,1	11,7
Stdabw (Horwitz):	1,70	2,87
srobust:		13,0
Horrat-Wert:	6,5	4,1
Stabw/srobust:		0,9

### Chloramphenicol in Probe 2 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hydrolyse	Hinweis
1	0,40					0,40	-0,05	-0,49		
2	0,35	0,47				0,41	-0,04	-0,39		
3	0,48	0,51	0,47			0,49	0,04	0,39		
4	0,55					0,55	0,10	1,03		
5	0,38	0,39	0,37			0,38	-0,07	-0,69		
6	0,34	0,35	0,36			0,35	-0,10	-1,00		
7	n.n.					n.n.		?		
8	positiv					positiv				
9	0,30	0,28				0,29	-0,16	-1,61		
10	0,58	0,58				0,58	0,13	1,33		
11	0,60	0,64				0,62	0,17	1,74		
12	n.a.					n.a.				
13	0,52	0,52	0,51			0,52	0,07	0,69		

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	25	
Anzahl Werte:	22	10
Minimalwert:	0,28	0,29
Mittelwert:	0,45	0,458
Median:	0,47	0,448
VB <sub>95%</sub>	0,04	0,065
Dotierung:	0,50	0,50
Maximalwert:	0,64	0,62
Standardabweichung:	0,105	0,108
Stdabw (Horwitz):	0,104	0,099
srobust:		0,123
Horrat-Wert:	1,0	1,1
Stabw/srobust:		0,9

### Metronidazol in Probe 1 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hinweis
1	<0,5					<0,5	?	?	
2	n.b.	n.b.				n.b.	?	?	
3	0,87	0,85	0,88			0,87	-0,09	-0,43	
4	na					na			
5	0,50	0,65				0,58	-0,38	-1,82	
6	0,73	0,69	0,71			0,71	-0,25	-1,18	
7	1,16	1,31				1,24	0,28	1,31	
8	n.n.					n.n.	?	?	
9	na					na			
10	na	na				na			
11	1,35	1,22				1,29	0,33	1,55	
12	na					na			
13	1,05	1,05	1,05			1,05	0,09	0,43	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	24	
Anzahl Werte:	15	6
Minimalwert:	0,50	0,58
Mittelwert:	0,94	0,95
Median:	0,88	0,96
VB <sub>95%</sub>	0,11	0,17
Dotierung:	2,00	2,00
Maximalwert:	1,35	1,29
Standardabweichung:	0,257	0,288
Stdabw (Horwitz):	<b>0,194</b>	<b>0,211</b>
srobust:		0,324
Horrat-Wert:	1,3	1,4
Stabw/srobust:		0,9

### Erythromycin in Probe 1 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hinweis
1	3,1					3,10	-31,05	-4,13	
2	31,7	32,4	29,7			31,27	-2,88	-0,38	
3	33,2					33,20	-0,95	-0,13	
4	11,0	8,0				9,50	-24,65	-3,28	
5	50,5	51,8	49,8			50,70	16,55	2,20	
6	2,5	2,6	2,2	2,1		2,35	-31,80	-4,23	
7	n.a.					n.a.			
8	nd					nd			
9	48,0	50,0				49,00	14,85	1,98	
10	n.a.	n.a.				n.a.			
11	44,0					44,00	9,85	1,31	
12	36,1	34,1				35,10	0,95	0,13	
13	48,0	52,4	56,1			52,17	18,02	2,40	

Teilnehmer 11: Aufgrund des bekannten Abbaus des Erythromycin A in Honig wurde weiterhin Metabolit Anhydroerythromycin bestimmt mit 36, 38, 37 und 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	26	
Anzahl Werte:	22	10
Minimalwert:	2,10	2,35
Mittelwert:	30,88	31,04
Median:	33,65	34,15
$VB_{95\%}$	8,08	11,77
Dotierung:	50	50
Maximalwert:	56,10	52,17
Standardabweichung:	20,00	19,47
Stdabw (Horwitz):	7,40	7,51
srobust:		22,01
Horrat-Wert:	2,7	2,6
Stabw/srobust:		0,9

**Tylosin B in Probe 1 [µg/kg]**

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	z-Score	Hinweis
1	63,0					63,00	0,13	0,01	
2	68,0	57,1	58,3			61,13	-1,74	-0,13	
3	59,3					59,30	-3,58	-0,26	
4	65,0	85,0				75,00	12,13	0,88	
5	124	105	134			121,0	58,13	4,20	
6	64,8	62,3	62,0	62,4		62,88	0,00	0,00	
7	n.a.					n.a.			
8	positiv					positiv			
9	na					na			
10	n.a.	n.a.				n.a.			
11	56,0	56,0	59,0	67,00		59,50	-3,38	-0,24	
12	175	178				176,50	113,63	8,21	
13	59,6	54,4	61,6			58,53	-4,34	-0,31	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	28	
Anzahl Werte:	23	9
Minimalwert:	54,4	58,53
Mittelwert:	79,86	81,87
Median:	62,40	62,88
VB <sub>95%</sub>	14,45	24,58
Dotierung:		
Maximalwert:	178	176,5
Standardabweichung:	37,27	40,67
Stdabw (Horwitz):	13,73	13,83
srobust:		
Horrat-Wert:	2,7	2,9
Stabw/srobust:		

**Tylosin A in Probe 1 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]**

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	Z-Score	Hinweis
1	74,0					74,00	-21,40	-1,02	
2	91,5	89,0	93,9			91,47	-3,93	-0,19	
3	91,5					91,50	-3,90	-0,19	
4	100	100				100,0	4,60	0,22	
5	123	109	126,00			119,3	23,93	1,14	
6	98,4	96,3	94,0	92,9		95,40	0,00	0,00	
7	n.a.					n.a.			
8	103					103,0	7,60	0,36	
9	82,0	73,0				77,50	-17,90	-0,85	
10	n.a.	n.a.				n.a.			
11	105	124	128	135		123,0	27,60	1,32	
12	56,0	51,1				53,55	-41,85	-1,99	
13	109	93,5	105			102,5	7,10	0,34	

	Auswertung Einzeldaten (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	29	
Anzahl Werte:	26	11
Minimalwert:	51,10	53,6
Mittelwert:	97,85	93,75
Median:	97,35	95,40
VB <sub>95%</sub>	7,76	12,08
Dotierung:		
Maximalwert:	135	123
Standardabweichung:	20,39	19,99
Stdabw (Horwitz):	21,42	20,99
srobust:		20,45
Horrat-Wert:	1,0	1,0
Stabw/srobust:		1,0

### Tetracyclin in Probe 1 [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]

Labor	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Mittelwert	Abweichung	Z-Score	Hinweis
1	12,0					12,0	-3,00	-0,91	
2	11,5	11,7	11,6			11,6	-3,40	-1,03	
3	12,3	14,2	13,1	14,0		13,4	-1,60	-0,48	
4	nd					nd		?	Probe 2: 16
5	14,4	15,8	14,5			14,9	-0,10	-0,03	
6	12,0	12,1	11,9	14,7		12,68	-2,33	-0,70	
7	19,3	17,9				18,6	3,60	1,09	
8	18,8					18,8	3,80	1,15	
9	15,0	16,0				15,5	0,50	0,15	
10	15,2	14,3	16,0	14,9		15,10	0,10	0,03	UV-VIS
11	19,0	18,0				18,5	3,50	1,06	
12	6,42	7,25				6,84	-8,17	-2,47	
13	19,4	21,3	19,9			20,2	5,20	1,58	

	Einzelwerte (nur zur Information)	Labormittelwerte
Anzahl Daten:	32	
Anzahl Werte:	31	12
Minimalwert:	6,42	6,84
Mittelwert:	14,66	14,84
Median:	14,50	15,00
VB <sub>95%</sub>	1,26	2,32
Dotierung:	20	20
Maximalwert:	21,3	20,20
Standardabweichung:	3,50	3,84
Stdabw (Horwitz):	3,19	3,30
srobust:		3,88
Horrat-Wert:	1,1	1,2
Stabw/srobust:		1,0





### **Teilnehmerverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge)**

AGES - CC TAHO, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Kompetenzzentrum Tierarzneimittel und Hormone, Wien (Österreich)

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Dienststelle Erlangen, Erlangen (Deutschland)

Breitsamer + Ulrich GmbH & Co. KG, Markt Erlbach (Deutschland)

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin (Deutschland)

Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Freiburg, Freiburg (Deutschland)

Département des Affaires Régionales, de l'Economie et de la Santé (DARES), Service de la Consommation et des Affaires Vétérinaires (SCAV), Secteur Recherche de Substances Etrangères, Genève (Schweiz)

Intertek Food Services GmbH, Bremen (Deutschland)

Landesuntersuchungsamt, Abteilung Tiermedizin, Institut für Lebensmittel tierischer Herkunft, Koblenz (Deutschland)

Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Fachgebiet Pharmakologisch wirksame Stoffe, Chemnitz (Deutschland)

Nestlé Research Center, Veterinary drugs residues method development, Lausanne (Schweiz)

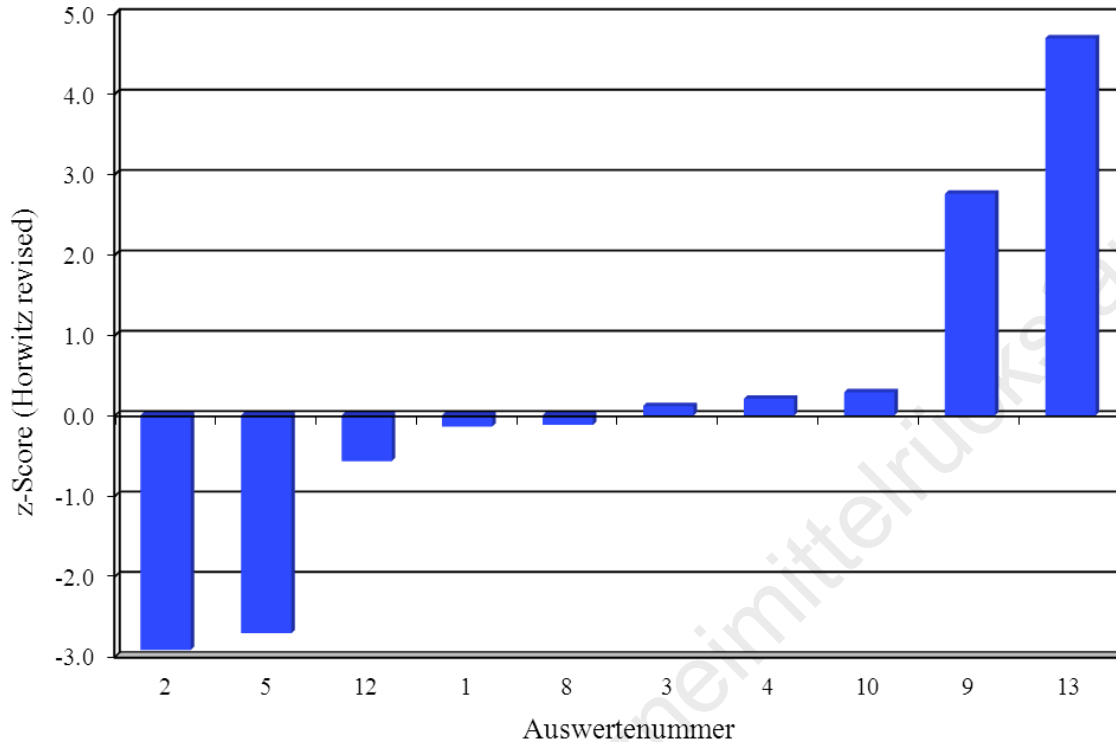
Quality Services International GmbH, Bremen (Deutschland)

SQTS - Swiss Quality Testing Services, Dietikon (Schweiz)

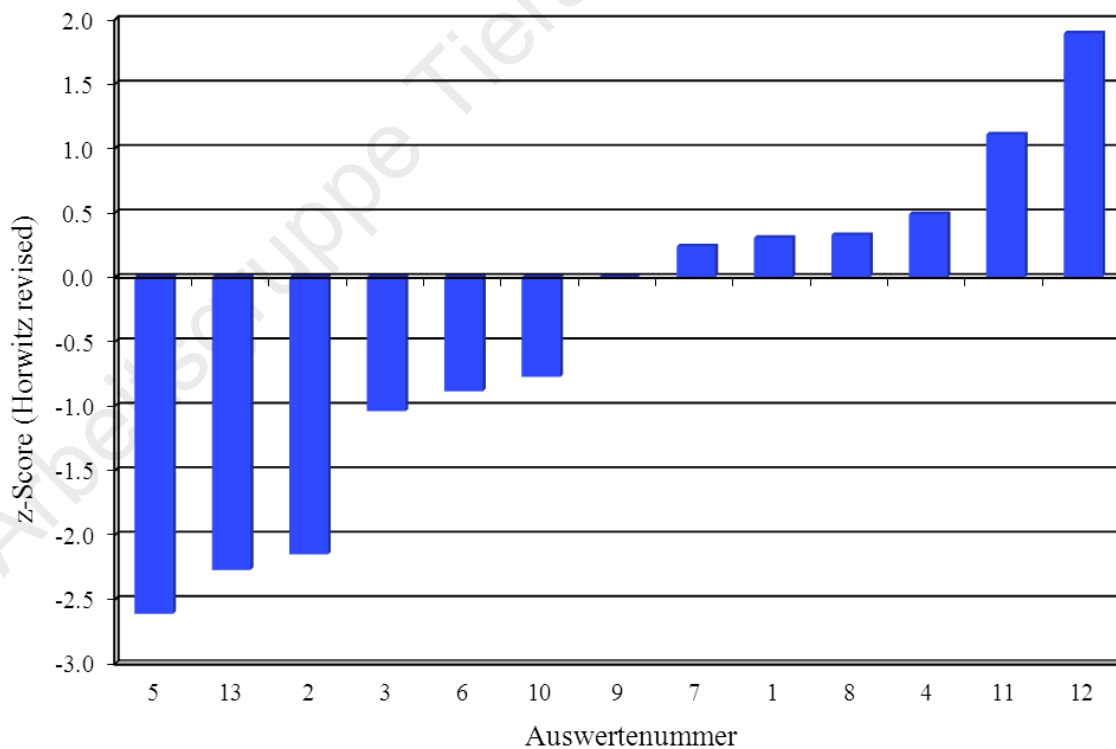
Tiergesundheitsdienst Bayern e.V., Bereich Lebensmittelhygiene, Grub bei München (Deutschland)

## Anhang 1: Graphische Darstellung der Ergebnisse

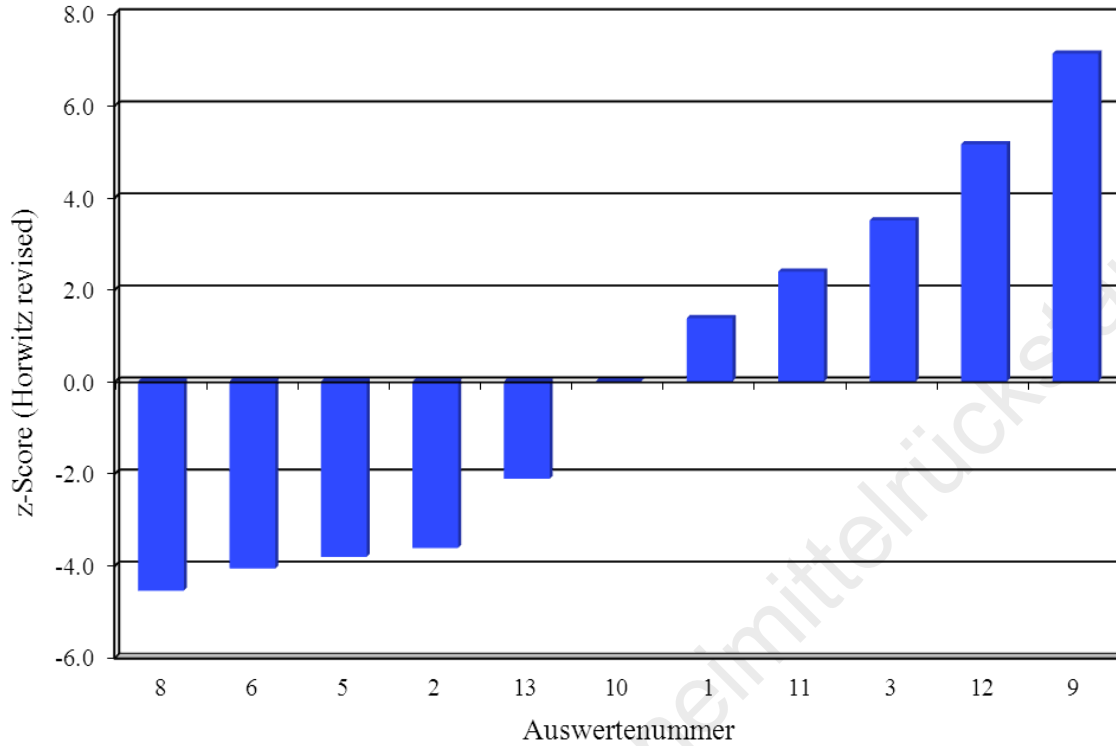
Probe 2: Sulfachinoxalin



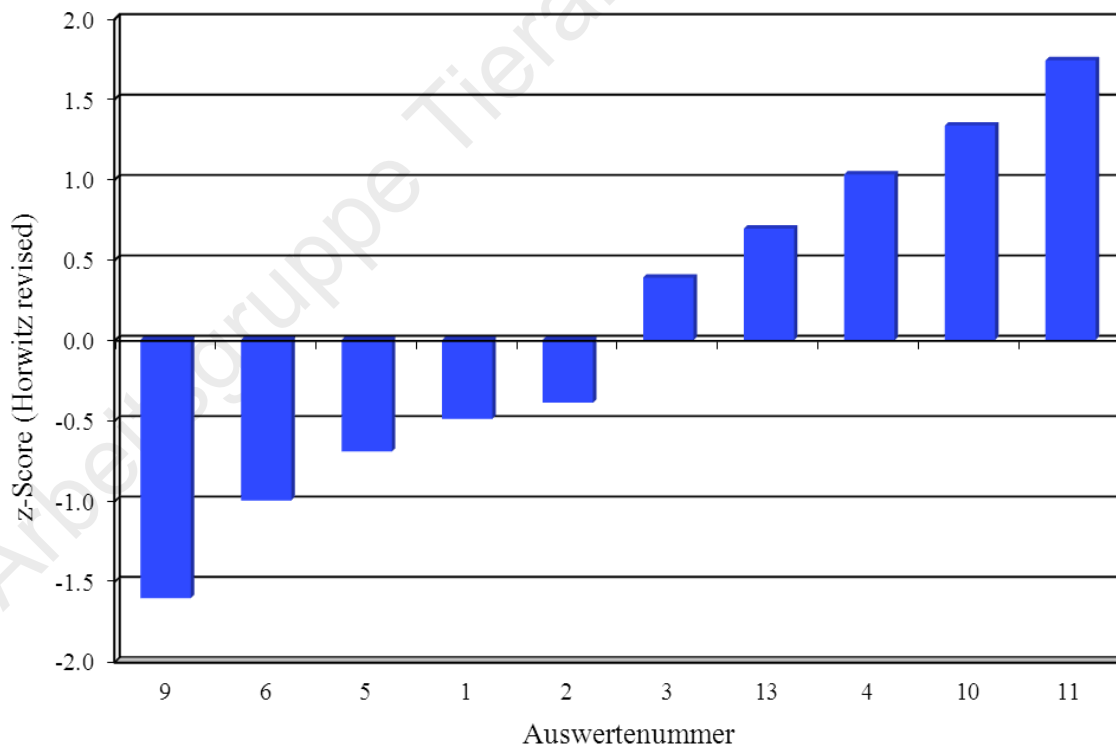
Probe 2: Sulfadimidin



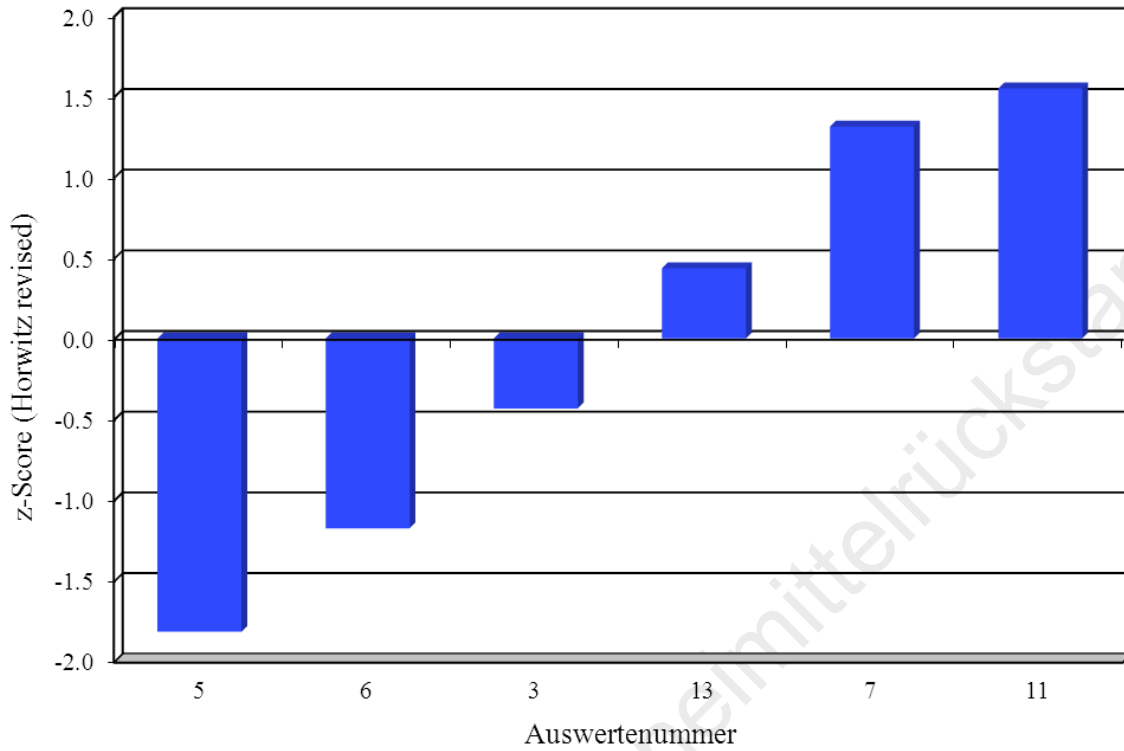
Probe 2: Dapson



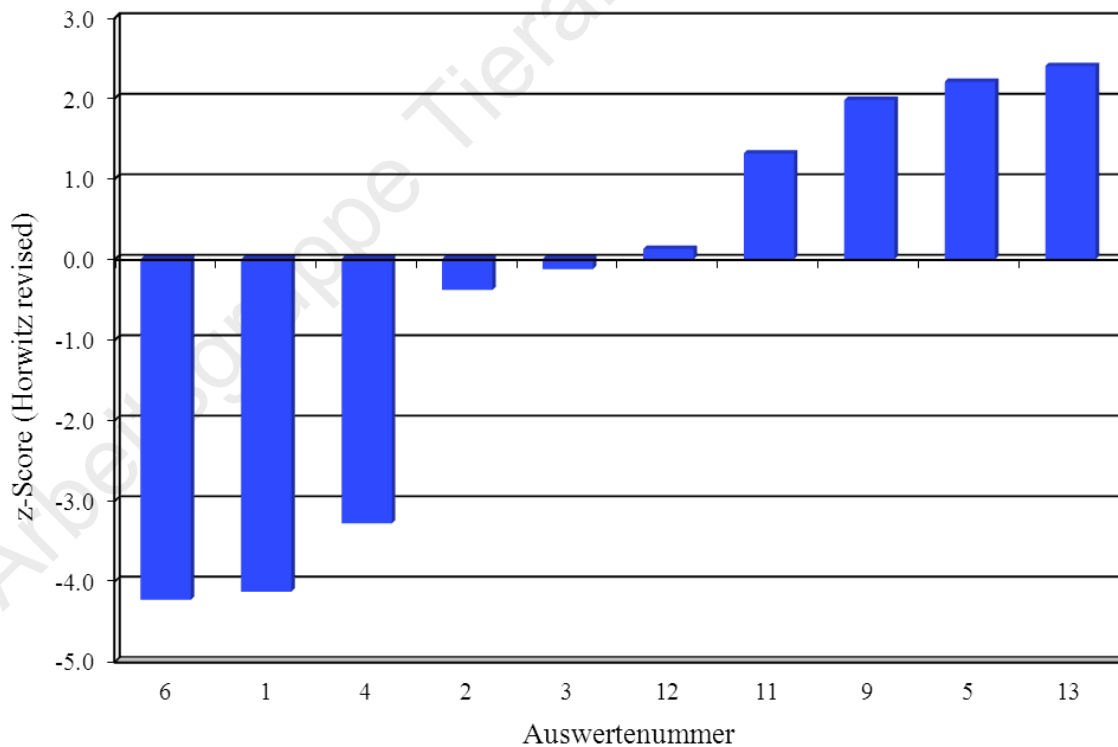
Probe 2: Chloramphenicol



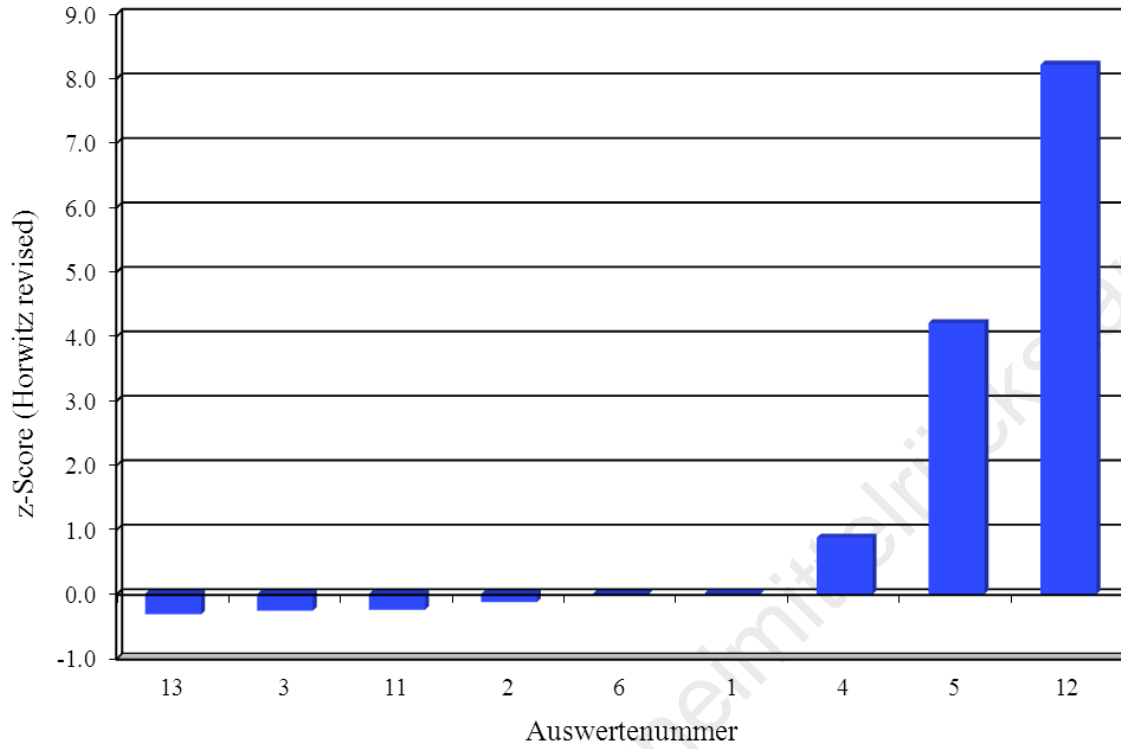
Probe 1: Metronidazol



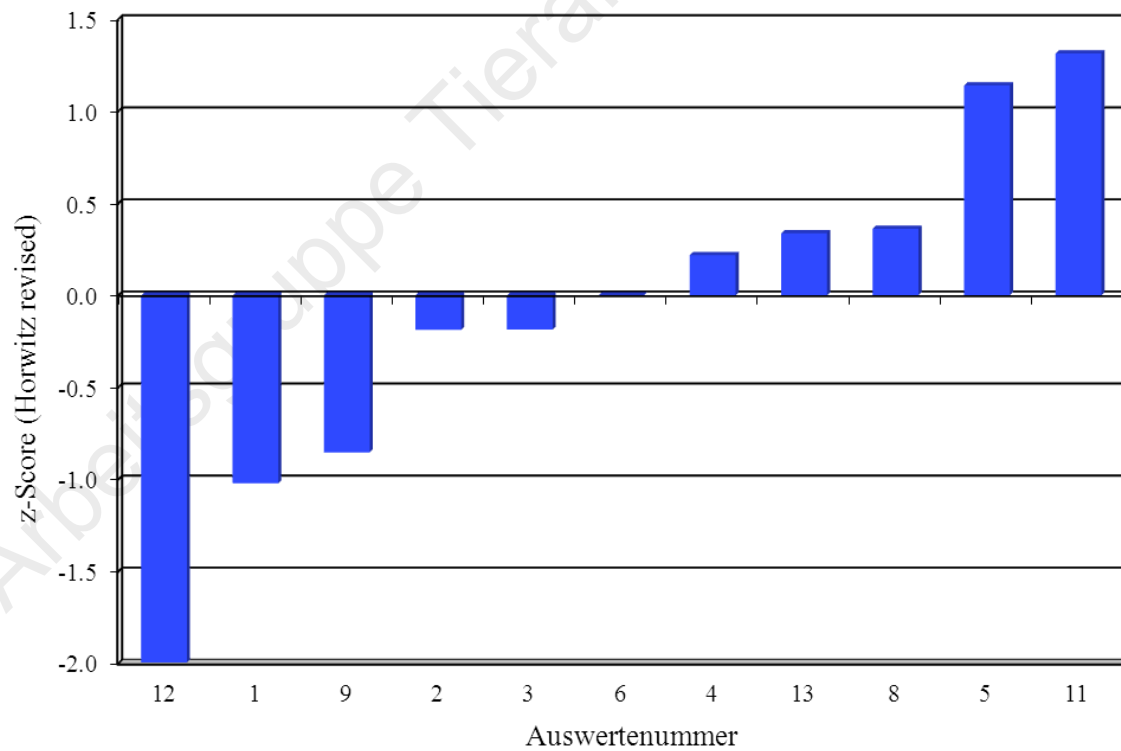
Probe 1: Erythromycin



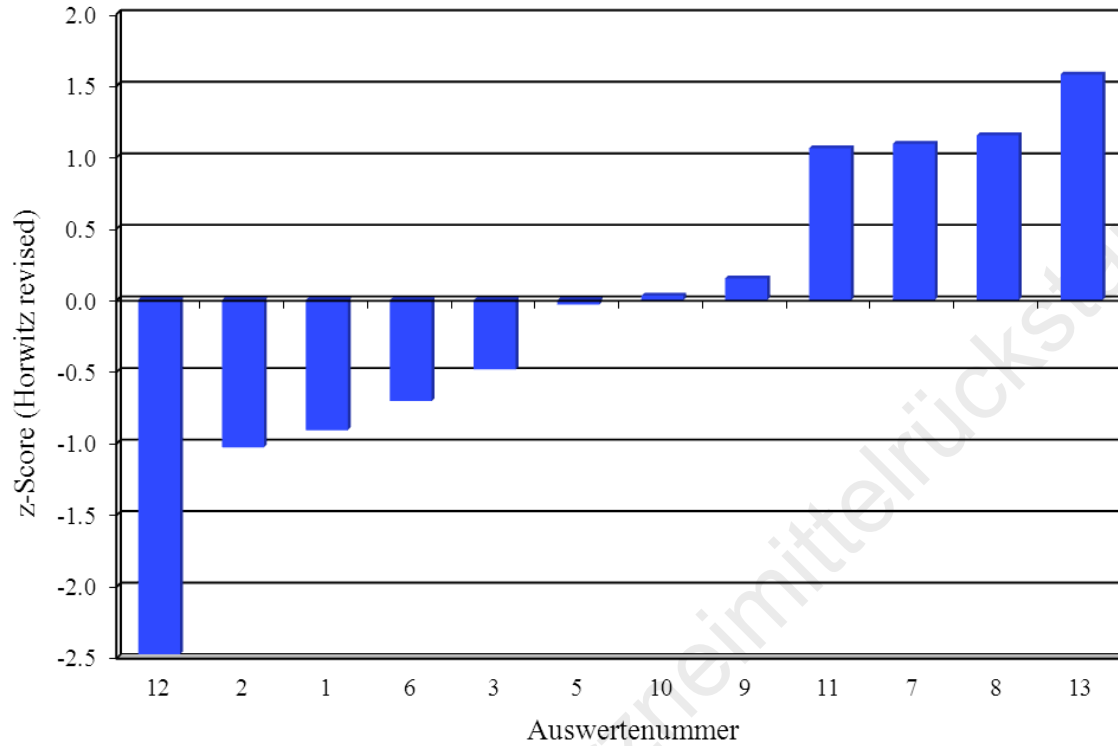
Probe 1: Tylosin B



Probe 1: Tylosin A



Probe 1: Tetracyclin



## Anhang 2: Robuste Standardabweichung nach Anhang A

Algorithm A yields robust values of the average and standard deviation of the data to which it is applied. Algorithm A is reproduced from ISO 5725-5. Robustness is a property of the estimation algorithm, not of the estimates it produces, so it is not strictly correct to call the averages and standard deviations calculated by such an algorithm as robust. However, to avoid the use of excessively cumbersome terminology, the terms “robust average” and “robust standard deviation” should be understood in this protocol to mean estimates of the population mean or of the population standard deviation calculated using a robust algorithm.

- Denote the  $n$  items of data, sorted into increasing order, by:  $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ .
- Denote the robust average and robust standard deviation of these data by  $x^*$  and  $s^*$ .
- Calculate initial values for  $x^*$  and  $s^*$  as:

$$x^* = \text{median of } x_i \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

$$s^* = 1.483 \text{ median of } |x_i - x^*| \quad (i = 1, 2, \dots, n)$$

- Update the values of  $x^*$  and  $s^*$  as follows. Calculate:

$$\delta = 1.5 * s^*$$

For each  $x_i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ), calculate:

$$x_i^* = x^* - \delta \quad \text{if } x_i < x^* - \delta$$

$$x_i^* = x^* + \delta \quad \text{if } x_i > x^* + \delta$$

$$x_i^* = x^* \quad \text{otherwise}$$

- Calculate the new values of  $x^*$  and  $s^*$  from:

$$x^* = \sum x_i^* / n$$

$$s^* = 1.134 * (\sum (x_i^* - x^*)^2 / (n - 1))^{1/2}$$

where the summation is over  $i$ .

The robust estimates  $x^*$  and  $s^*$  are derived using an iterative calculation by updating the values of  $x^*$  and  $s^*$  several times using the modified data, until the process converges. Convergence is assumed when there is no change from one iteration to the next in the third significant figure of the robust standard deviation and of the equivalent figure in the robust average.