

A photograph of a hand holding a tea bag over a glass mug of tea on a saucer, set on a table. The background is a blurred indoor setting, possibly a cafe or office.

Pyrrolizidinalkaloide (PA) in Lebensmitteln - ein gesundheitliches Risiko?

Prof. Dr. Bernd Schäfer

A. Einführung

Bildung bei Pflanzen

PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln

Toxische Eigenschaften und Wirkmechanismus

B. PA-Gehalte in Lebensmitteln und Expositionsschätzungen

Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten

Exposition bei kurzfristiger und langfristiger PA-Aufnahme über Lebensmittel

Anteil einzelner Lebensmittel an der Gesamtaufnahme

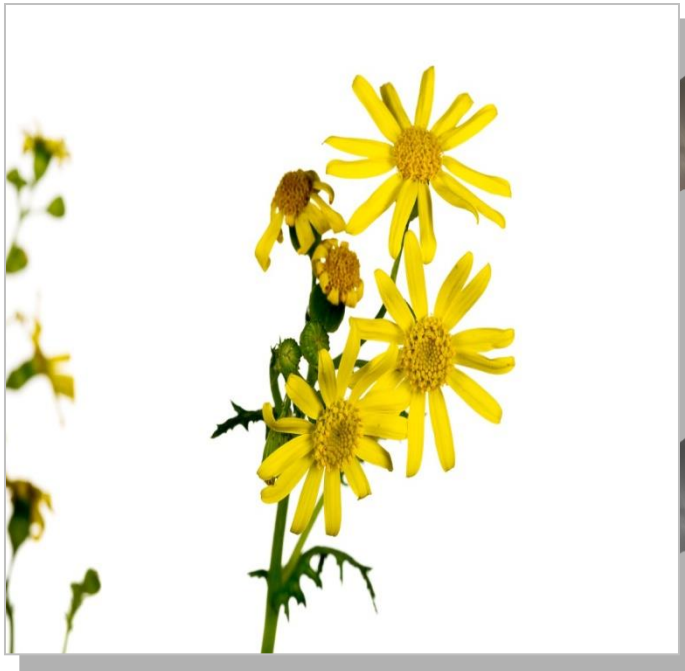
C. Bewertung des gesundheitlichen Risikos

Schlüsselstudien zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen durch PA

Bewertung der Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene

Fazit und Empfehlungen

PA-Bildung in Pflanzen



freie Alkaloide

> 660 PA in 350 Pflanzenspezies nachgewiesen
(geschätztes Vorkommen in über 6000 Pflanzenspezies)

N-Oxide

Vorkommen v.a. in

- Asteraceae
- Boraginaceae
- Fabaceae

Beispiel: *Senecio jacobaea* (Jakobskreuzkraut),

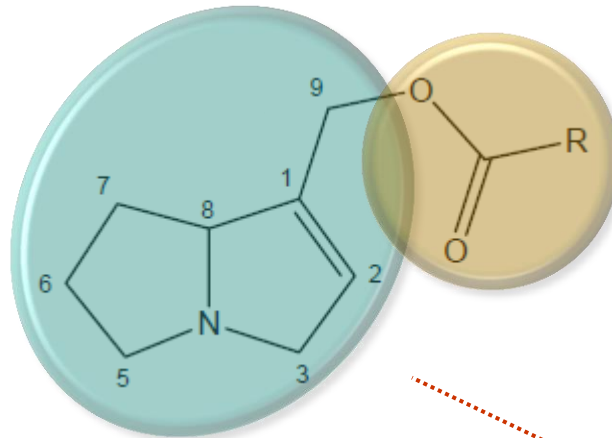
Beispiel: *Borago officinalis* (Boretsch),

Beispiel: *Crotalaria albida*

Chemische Strukturmerkmale

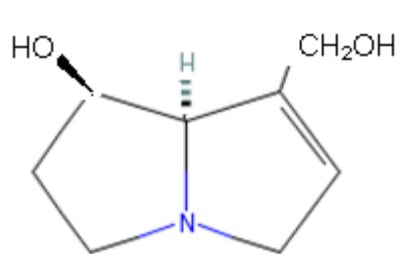
Necinbase

- bicyclische Base aus 5C-Ringen mit einem N
- können am C-7 eine weitere OH-Gruppe tragen

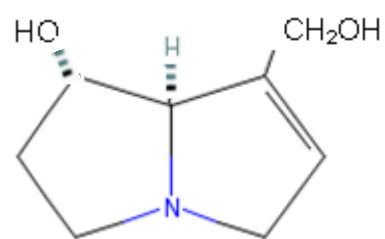


Necinsäure

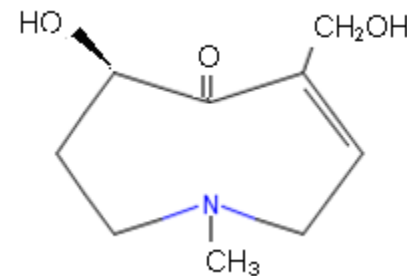
- Mono- oder Dicarbonsäure



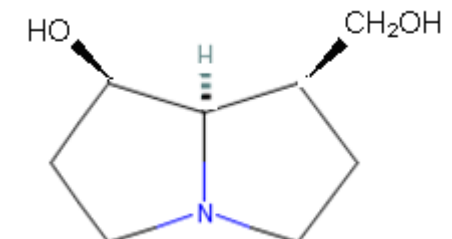
Retronecin



Heliotridin



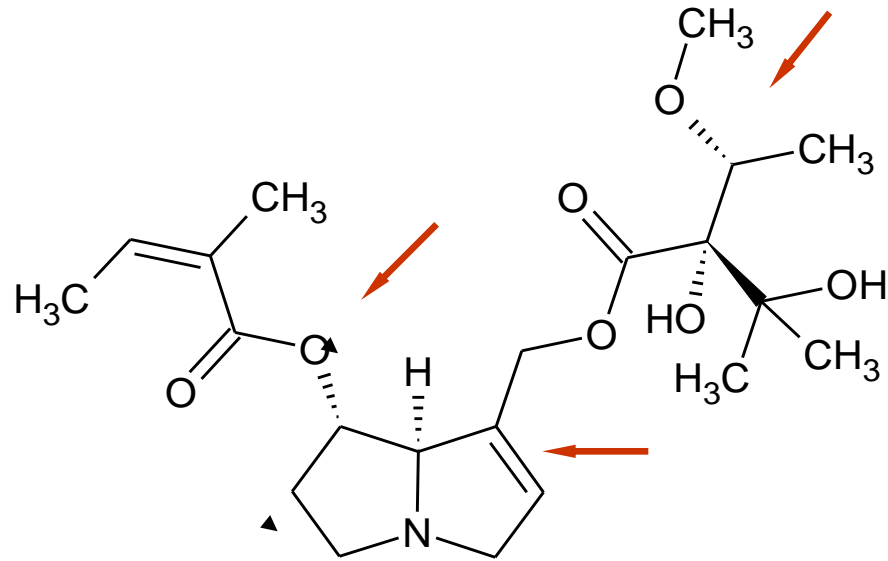
Otonecin



Platynecin

Strukturelle Voraussetzungen für die Toxizität

Necinsäure



Necinbase

- **Doppelbindung in 1,2-Position des Pyrrolizidinrings**
(Retronecin-, Heliotridin-, Otonecintyp)
- **Veresterung der OH-Gruppe an C9 oder ggf. C7**
Potenz: Monoester < C1/C7 Diester < C1/C7 zyklische Diester
- **Necinsäure mit verzweigter Kette**

☞ Für die toxischen Effekte relevant sind 1,2-Dehydropyrrolizidin-Alkaloide (PA)

A. Einführung

Bildung bei Pflanzen

PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln

Toxische Eigenschaften und Wirkmechanismus

B. PA-Gehalte in Lebensmitteln und Expositionsschätzungen

Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten

Exposition bei kurzfristiger und langfristiger PA-Aufnahme über Lebensmittel

Anteil einzelner Lebensmittel an der Gesamtaufnahme

C. Bewertung des gesundheitlichen Risikos

Schlüsselstudien zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen durch PA

Bewertung der Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene

Fazit und Empfehlungen

Elemente der Risikobewertung

A.1 Toxikologische Charakterisierung („Hazard Assessment“)

Experimentelle Bestimmung:

- akute Toxizität (einmalige Gabe)
- Genotoxizität und Kanzerogenität
- systemische Toxizität nach wiederholter Gabe (subakut 28 Tage, subchronisch 90-Tage, chronisch bis 6-24 Monate)
- Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität
- Reizwirkungen
- sensibilisierende Eigenschaften

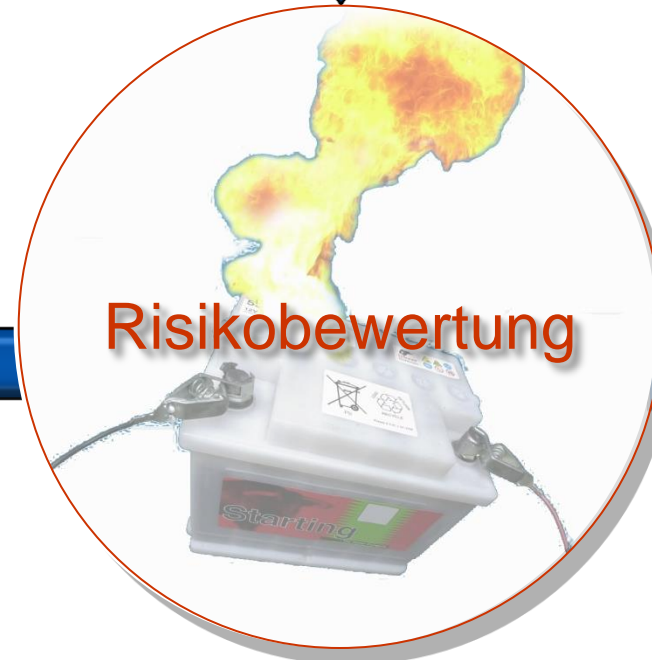
A.2 Risiko-Charakterisierung („Risk Characterization“)

Ableitung:

- Dosis-Wirkungsbeziehung
- Orientierung am „sensitivsten Endpunkt“ (Endpunkt mit dem stärksten adversen Effekt bei der kleinsten Dosis)

B. Expositionsabschätzung („Exposure Assessment“)

- Expositionspfad
 - ⇒ oral
 - ⇒ inhalativ
 - ⇒ dermal
- Expositionshöhe



Risiko-
management

Elemente der Risikobewertung

A.1 Toxikologische Charakterisierung („Hazard Assessment“)

Experimentelle Bestimmung:

- akute Toxizität (einmalige Gabe)
- Genotoxizität und Kanzerogenität
- systemische Toxizität nach wiederholter Gabe (subakut 28 Tage, subchronisch 90-Tage, chronisch bis 6-24 Monate)
- Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität
- Reizwirkungen
- sensibilisierende Eigenschaften

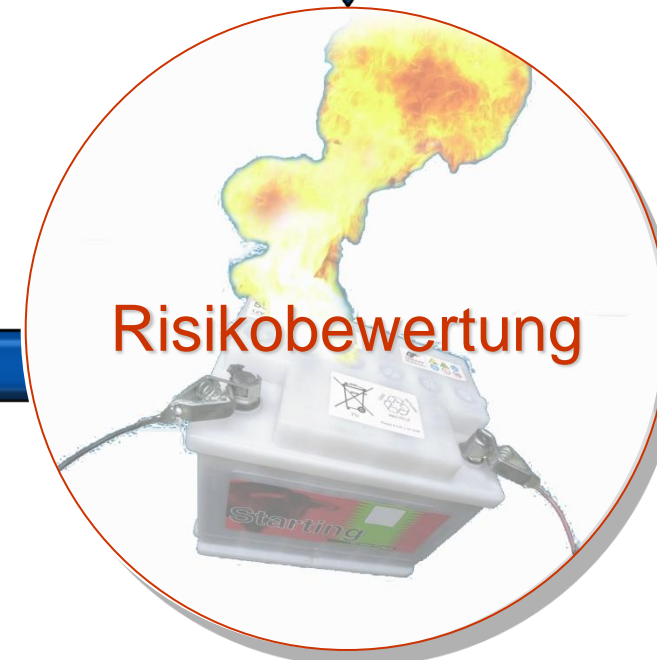
A.2 Risiko-Charakterisierung („Risk Characterization“)

Ableitung:

- Dosis-Wirkungsbeziehung
- Orientierung am „sensitivsten Endpunkt“ (Endpunkt mit dem stärksten adversen Effekt bei der kleinsten Dosis)

B. Expositionsabschätzung („Exposure Assessment“)

- Expositionspfad
 - ⇒ oral
 - ⇒ inhalativ
 - ⇒ dermal
- Expositionshöhe



Risiko-
management

Toxische Eigenschaften der PAs (1)

ADME

- schnelle Resorption aus GIT
- Aktivierung in der Leber
- Ausscheidung vorwiegend renal
- Milch- und Plazenta-gängig

Akute und chronische Toxizität

- hepatotoxisch (⇒ Venooclusive Disease VOD, sinusoidales Obstruktionssyndrom SOS)
- pneumotoxisch

Embryotoxizität

- teratogene und fetotoxische Effekte bei Nagern und Nutztvieh nach hohen Dosen
- 2 Fälle v. tödlicher VOD/SOS bei Neugeborenen n. Konsum PA-haltiger Kräuterzubereitungen i. d. Schwangerschaft

Hepatotoxizität beim Mensch

Endemische Lebererkrankungen mit zahlreichen Todesfällen

- v.a. nach Verzehr von mit Samen von *Heliotropium*, *Senecio* oder *Crotalaria* kontaminiertem Getreide
- Südafrika, Pakistan, Indien und Afghanistan

Akute Intoxikation (hohe Dosen)

- Verschluss der Lebervenen
- haemorrhagische Lebernekrose
- hohe Mortalitätsrate



Subchronische/chronische Intoxikation (moderate Dosen)

- Venookklusive Erkrankung der Leber (Venoocclusive Disease, sinusoidales Obstruktionssyndrom)
- Verminderung der Leberdurchblutung, Nekrose, Fibrose und Zirrhose

Mögliche Wirkungsverstärkungen

- Co-Exposition mit hepatotoxischen Stoffen (bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe, Aflatoxine, Kupfer, Barbiturate)
- virale Infektionen

Hepatotoxizität bei Nutztieren



Erkrankungen

- „Walking disease“ (USA)
- „Dunziekte“ (Südafrika)
- „Winton disease“ (Neuseeland)
- „Schweinsberger Krankheit“ (Deutschland)
- „Zdärer Pferdeseuche“ etc.

Vorkommen

- Pferde, Kühe, Schafe, Ziege, Schweine und Geflügel
- Pferde und Kühe sind besonders betroffen

Klinische Symptome

- primäre unspezifische Symptome
- später: akutes Leberversagen
- akute Form mit hoher Mortalität, wobei der Tod innerhalb von 2 Wochen bis mehreren Monaten nach Exposition eintritt

Toxische Eigenschaften der PAs (2)



Genotoxizität

- Genmutationen
- Chromosomenaberrationen
- DNA-Addukte und DNA- und DNA-Protein-Cross-links

Kanzerogenität (tierexperimentelle Daten)

- Lebertumore
 - Leberadenome
 - hepatozelluläre Karzinome
 - hepatische Haemangiosarkome
 - Gallengangskarzinome
- Lungen-, Harnblasen-, Nieren-, Pankreas- und Uteruskarzinome
- Tumore des Gastrointestinaltrakts
- Leukämie



Klassifizierung durch IARC

PA	Vorkommen	Evaluation*	Evidenz**		
			Mensch	Tier	Gesamt
Isatidin	<i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (oral: Lebertumouren)	ND	L	3
Lasiocarpin	<i>Heliotropium</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Monocrotalin	<i>Crotalaria</i> Sp.	kanzerogen (oral Ratte: Lebertumoren)	ND	S	2B
Retrorsin	<i>Senecio vulgaris</i> L. <i>S. jacobaea</i> L.	kanzerogen (oral Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	L	3
Riddelliin	<i>Senecio vulgaris</i> L.	kanzerogen (oral Maus/Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Senkirkin	<i>Tussilago farfara</i> L. <i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Leberzellaenome; <i>T. farfara</i> , oral Ratte: hepatische haemangioendotheliale Sarkome)	ND	L	3

* IARC Vol.10 (1976), Vol. 31 (1983) und Vol. 82 (2002)

** IARC Suppl. 7 (1987); vol. 82 (2002)

ND no adequate data; L = limited evidence; S = sufficient evidence

IARC classification: (2B) = possible carcinogenic to humans; (3) = not classifiable as to its carcinogenicity to humans

A. Einführung

Bildung bei Pflanzen

PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln

Toxische Eigenschaften und Wirkmechanismus

B. PA-Gehalte in Lebensmitteln und Expositionsschätzungen

Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten

Exposition bei kurzfristiger und langfristiger PA-Aufnahme über Lebensmittel

Anteil einzelner Lebensmittel an der Gesamtaufnahme

C. Bewertung des gesundheitlichen Risikos

Schlüsselstudien zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen durch PA

Bewertung der Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene

Fazit und Empfehlungen

Elemente der Risikobewertung

A.1 Toxikologische Charakterisierung („Hazard Assessment“)

Experimentelle Bestimmung:

- akute Toxizität (einmalige Gabe)
- Genotoxizität und Kanzerogenität
- systemische Toxizität nach wiederholter Gabe (subakut 28 Tage, subchronisch 90-Tage, chronisch bis 6-24 Monate)
- Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität
- Reizwirkungen
- sensibilisierende Eigenschaften

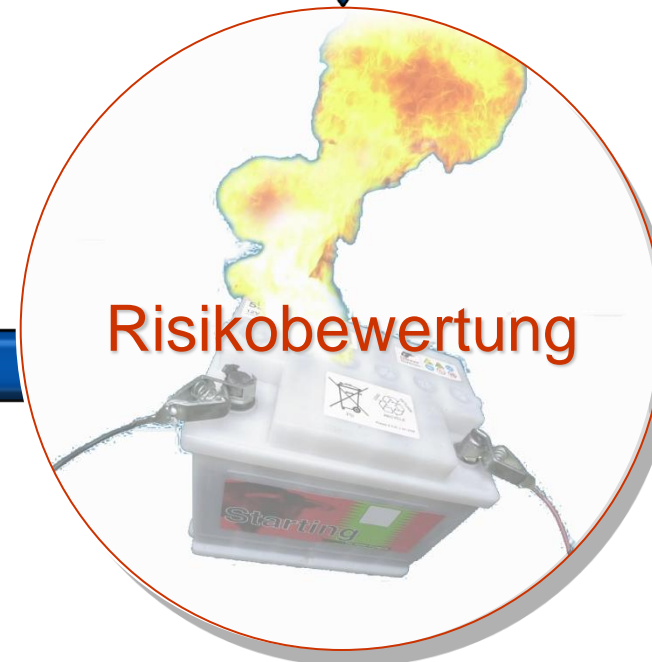
A.2 Risiko-Charakterisierung („Risk Characterization“)

Ableitung:

- Dosis-Wirkungsbeziehung
- Orientierung am „sensitivsten Endpunkt“ (Endpunkt mit dem stärksten adversen Effekt bei der kleinsten Dosis)

B. Expositionsabschätzung („Exposure Assessment“)

- Expositionspfad
 - ⇒ oral
 - ⇒ inhalativ
 - ⇒ dermal
- Expositionshöhe



PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln



- Tees und Kräutertees
- Salate und Gemüse
- Gewürze/Kräuter, Kräuterpäparate (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)
- Getreide



- Honig und Pollenprodukte



- Fleisch und Milch



- Eier

Schätzung der Exposition: Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten



1. Erhebungszeitraum (aktuellste Daten)

BfR	2011 bis 2014
BVL	2012 bis 2015
EFSA	2014 bis 2015

2. Anzahl der analysierten PAs (≥ 17)

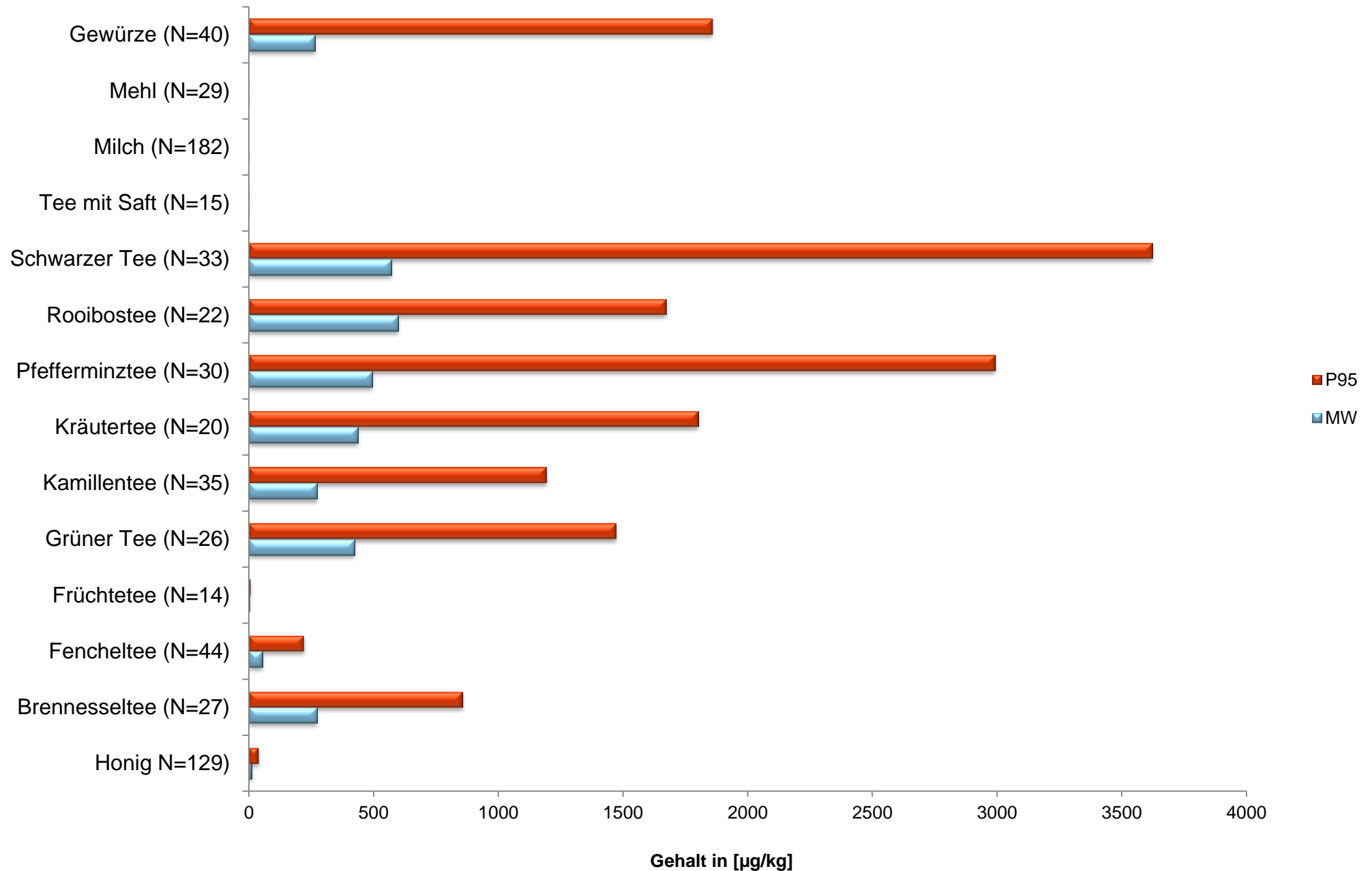
BfR	17 oder 28
BVL	1 – 27
EFSA	28 oder 35

3. Probenanzahl

≥ 20 Proben je Lebensmittel

Schätzung der Exposition: PA-Gehalte in untersuchten Lebensmitteln

Datenbasis: EFSA 2014 - 2015, BfR 2011 – 2014
(modifizierter lower bound: LOD = 0; <LOQ = Nachweisgrenze)



Schätzung der Exposition: PA-Gehalte in untersuchten Lebensmitteln

Keine PAs gefunden in:



- Joghurt (27 Proben)
- Käse (Gouda/Emmentaler, Brie/Camembert) (34 Proben)



- Säuglingsanfangsnahrung (Milchpulver 0-6 Monate) (8 Proben)
- Folgenahrung (Milchpulver 6-36 Monate) (17 Proben)



- Rindfleisch (80 Proben)
- Schweinefleisch (79 Proben)
- Geflügelfleisch (83 Proben)

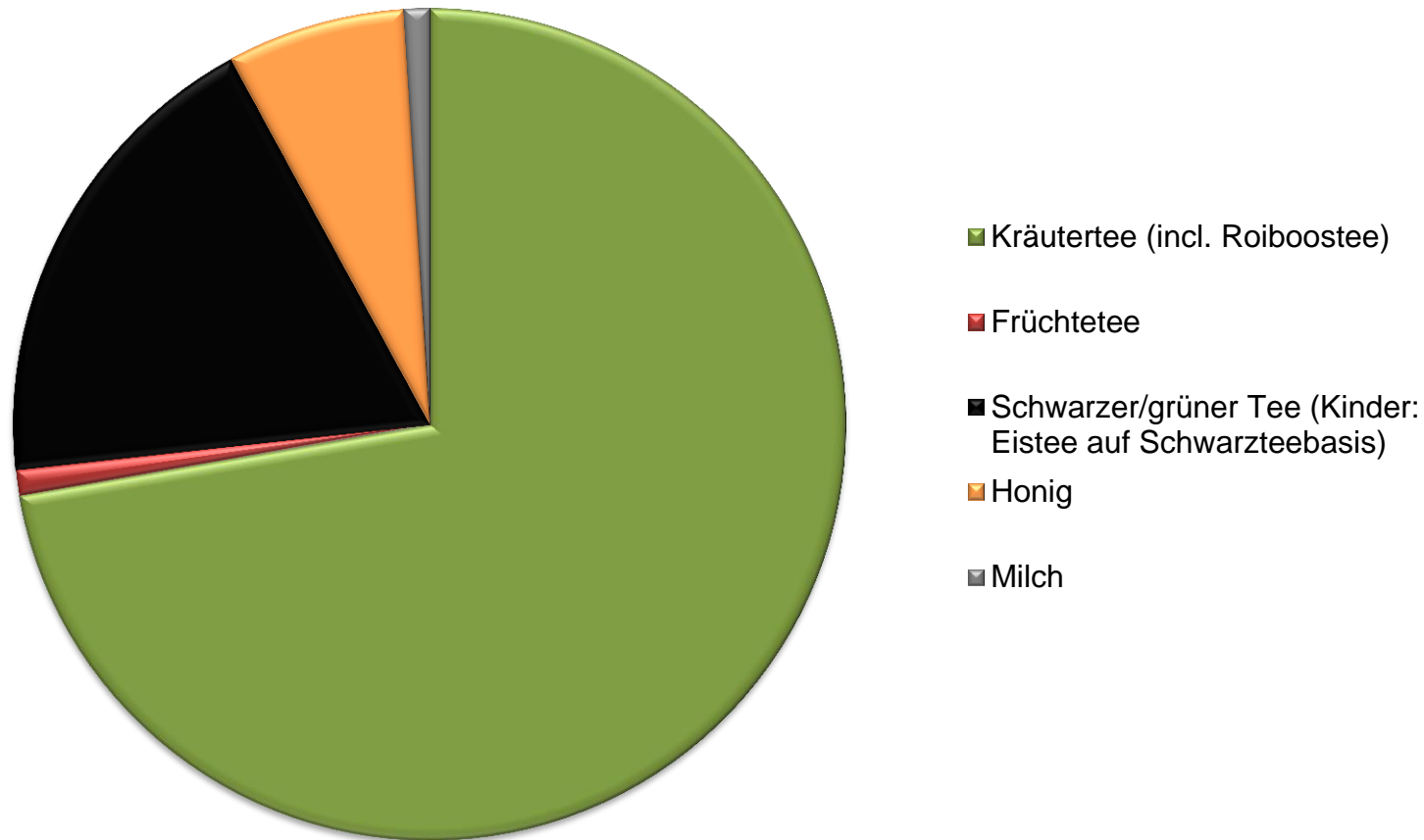


- Rinderleber (11 Proben)
- Schweineleber (10 Proben)
- Hühnerleber (10 Proben)



- Eiern (205 Proben)

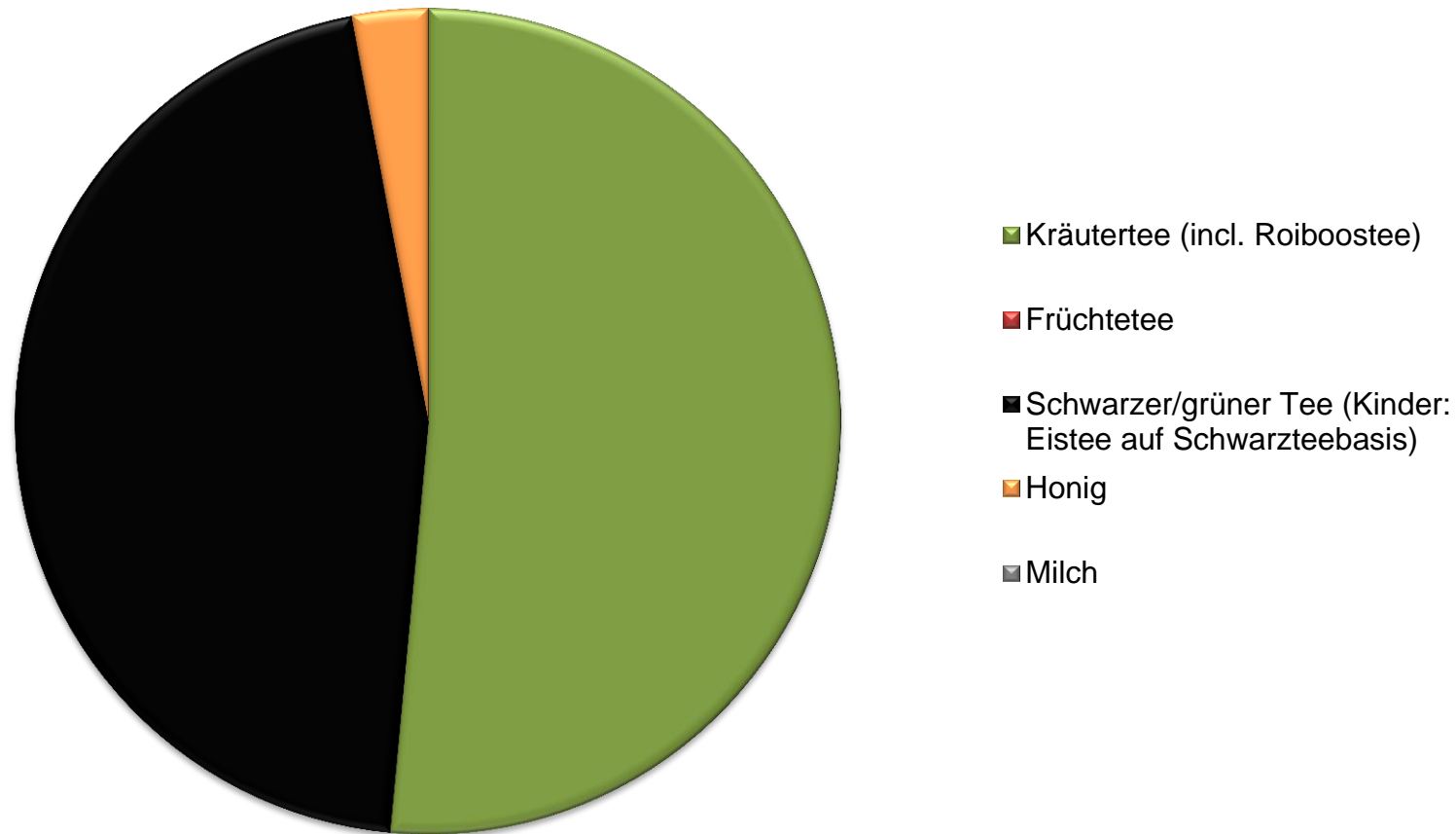
Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Kinder*



Schlußfolgerung

- Kräutertee (incl. Roiboostee)
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme am höchsten
- Schwarzer/grüner Tee (Eistee auf Schwarzteebasis) sowie Honig
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme geringer
- Milch, Früchtetee
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme gering

Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Erwachsene



Schlußfolgerung

- Kräutertee (incl. Roiboostee)
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme am höchsten
- schwarzer und grüner Tee sowie Honig
beeinflussen die PA-Gesamtaufnahme im Vergleich zu Situation für Kinder weniger stark
- Fruchttetee und Milch
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme sehr gering

A. Einführung

Bildung bei Pflanzen

PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln

Toxische Eigenschaften und Wirkmechanismus

B. PA-Gehalte in Lebensmitteln und Expositionsschätzungen

Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten

Exposition bei kurzfristiger und langfristiger PA-Aufnahme über Lebensmittel

Anteil einzelner Lebensmittel an der Gesamtaufnahme

C. Bewertung des gesundheitlichen Risikos

Schlüsselstudien zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen durch PA

Bewertung der Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene

Fazit und Empfehlungen

Bewertung von akuten Wirkungen bei PA-Aufnahme

Humandaten*

zwei Vergiftungsfälle bei Kindern, denen *Senecio longilobus* als Kräutertee verabreicht worden war

- 2 Monate alter Junge:
geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage
- 6 Monate altes Mädchen:
geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage

* Huxtable et al., 1980; Fox et al., 1978; Stillman et al., 1977

Schlußfolgerung

Die geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung mit Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile hatte

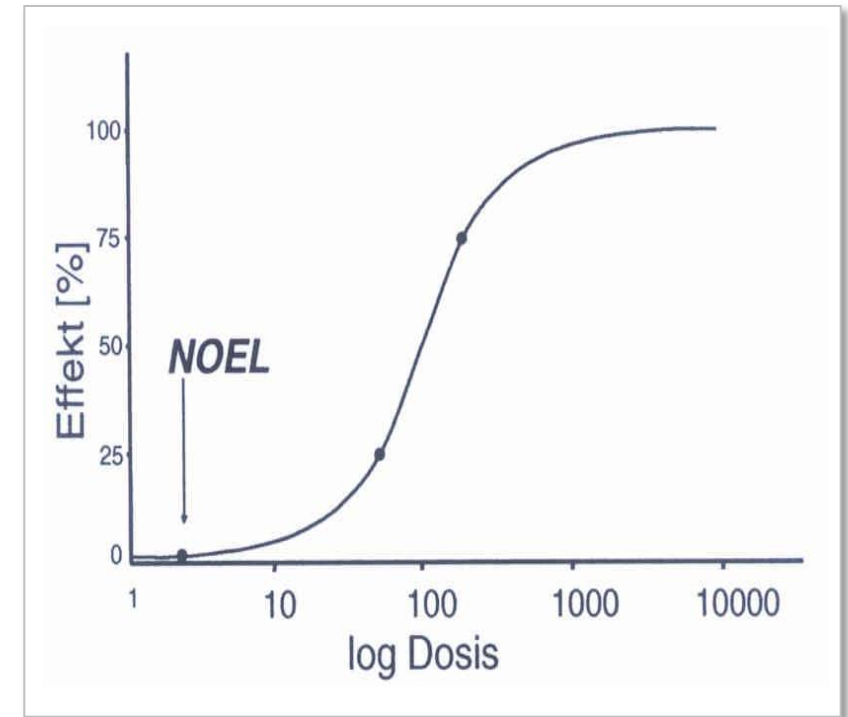
- in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage bei dem 2 Monate alten Jungen zum Tode geführt
- in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage bei dem 6 Monate alten Mädchen nach Aszites und Pleuraerguss nach 2 Monaten eine Leberfibrose verursacht, die nach 6 Monaten in eine Leberzirrhose übergegangen war.

Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (1)

Nicht-neoplastische Wirkungen (Hepatotoxizität)

- Chronische Ratten-Studie (NTP 2003)
Riddelliin-Gabe per Schlundsonde
105 Wochen an 5 Tagen pro Woche

Endpunkt:
vergrößerte Hepatozyten
NOAEL 0,01 mg/kg KG/Tag



Schlußfolgerung

Bei Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 ergibt sich, dass nicht-neoplastische Veränderungen bei Aufnahmemengen unterhalb von $0,1 \mu\text{g PA/kg KG/Tag}$ nicht zu erwarten sind.

⇒ Gesundheitsbasierter Richtwert* = $0,1 \mu\text{g PA/kg KG/Tag}$

* HBGV (Health Based Guidance Value)

Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (2)

Kanzerogenität

- Chronische Ratten-Studie (NTP 2003)

Riddelliin-Gabe per Schlundsonde

105 Wochen an 5 Tagen pro Woche

Dosierungen von 0,01, 0,033, 0,1, 0,33 und 1 mg/kg KG/Tag

Endpunkt:

Bildung von Leberangiosarkomen (⇒ nur in den zwei höchsten Dosisstufen)

BMDL10: 0,18 mg/kg KG/Tag (JECFA, 2015)

Schlußfolgerung

Nur zwei Dosisstufen mit positivem Effekt

- ⇒ die Modellierung mit großer Ungenauigkeit behaftet, so dass die Studie zur Ableitung eines BMDL10 als weniger geeignet angesehen werden muss.

Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (3)

Kanzerogenität

- Chronische Ratten-Studie (NCI 1978)
Fütterungsstudie mit Lasiocarpin über 104 Wochen
Dosierungen von 0,35, 0,75 und 1,5 mg/kg KG/Tag

Endpunkt:
Dosisabhängige Bildung von Leberangiosarkomen
BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag

Schlußfolgerung

Studie wird in Übereinstimmung mit der Bewertung der EFSA (2011) zur Ableitung eines BMDL10-Wertes herangezogen.*

Selbst wenn man die auf beiden Studien beruhenden BMDL10-Werte als gleichwertig ansehen würde, wäre mit Blick auf den Verbraucherschutz der konservativere Wert aus der Lasiocarpin-Studie (BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag) zu wählen.

Wird gemäß den Leitlinien der EFSA** ein Margin of Exposure (MOE) von 10.000 angewandt, ergibt sich, dass Dosen von $\leq 0,007 \mu\text{g PA/kg KG/Tag}$ in Bezug auf Krebsrisiken wenig bedenklich sind.

** EFSA (2005): Gutachten des Wissenschaftlichen Ausschusses auf Ersuchen der EFSA in Bezug auf einen harmonisierten Ansatz für die Risikobewertung von Substanzen mit genotoxischen und karzinogenen Eigenschaften.

Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Berechnungsgrundlage

- Bei der Berechnung der PA-Gesamtaufnahme werden berücksichtigt
 - Tee,
 - Kräutertee (alle Sorten),
 - Milch,
 - Honig.

Szenarien

- Es werden drei Szenarien betrachtet*
 - (1) Gesamtaufnahme für Verzehrer von Kräutertee als Grundgesamtheit
 - (2) Gesamtaufnahme für Verzehrer von Rooisbostee als Grundgesamtheit
 - (3) Gesamtaufnahme für Verzehrer von Schwarztee als Grundgesamtheit

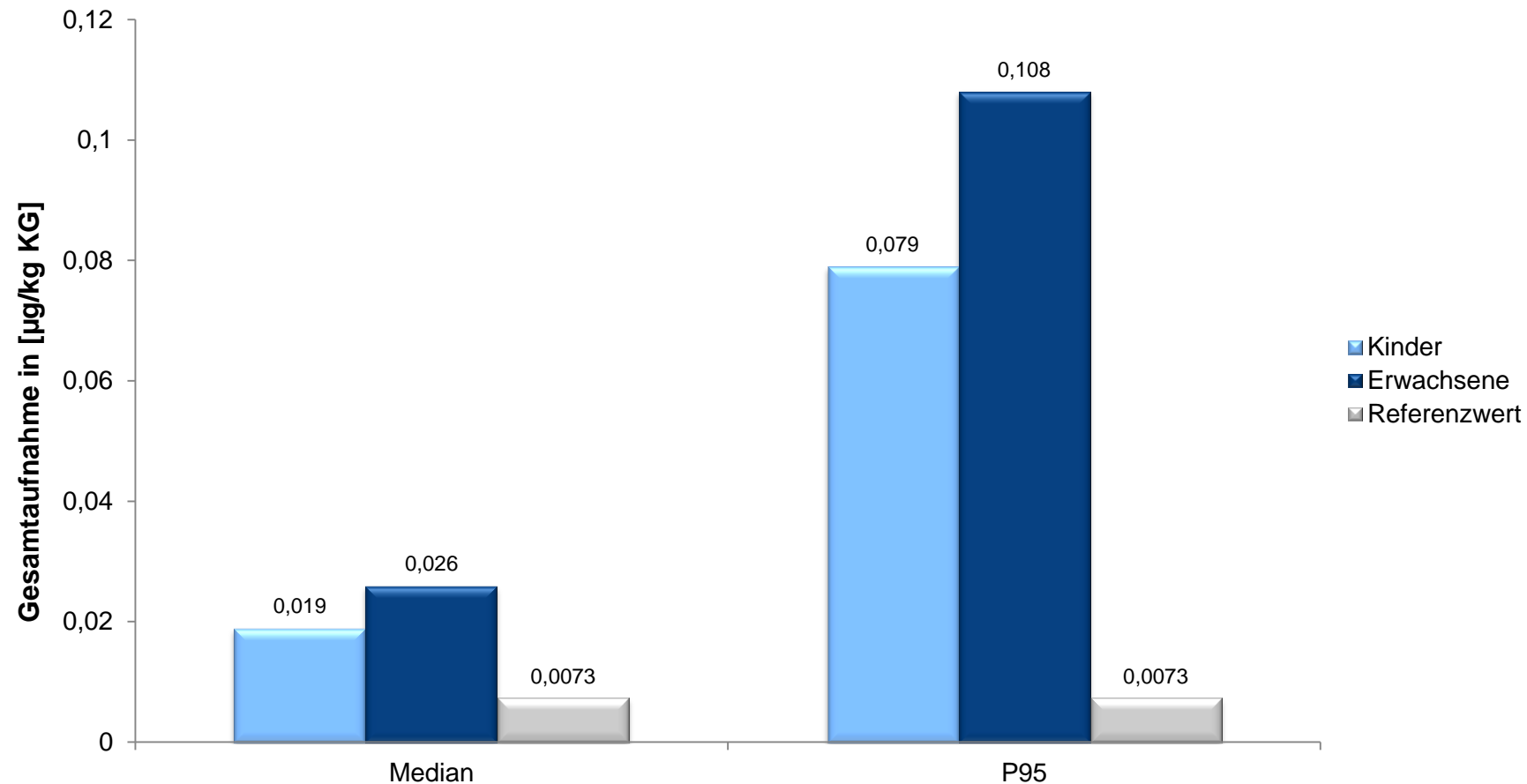
* Die Betrachtung aller Befragter als Grundgesamtheit würde das Ergebnis durch viele Nichtverzehrer verzerren.

Risikobewertung

- Anschließend wurde die Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen dem toxikologischen Referenzwert von 73 µg/kg KG gegenübergestellt und ein MoE-Wert berechnet.

Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Basis: „Verzehrer von Kräutertee“

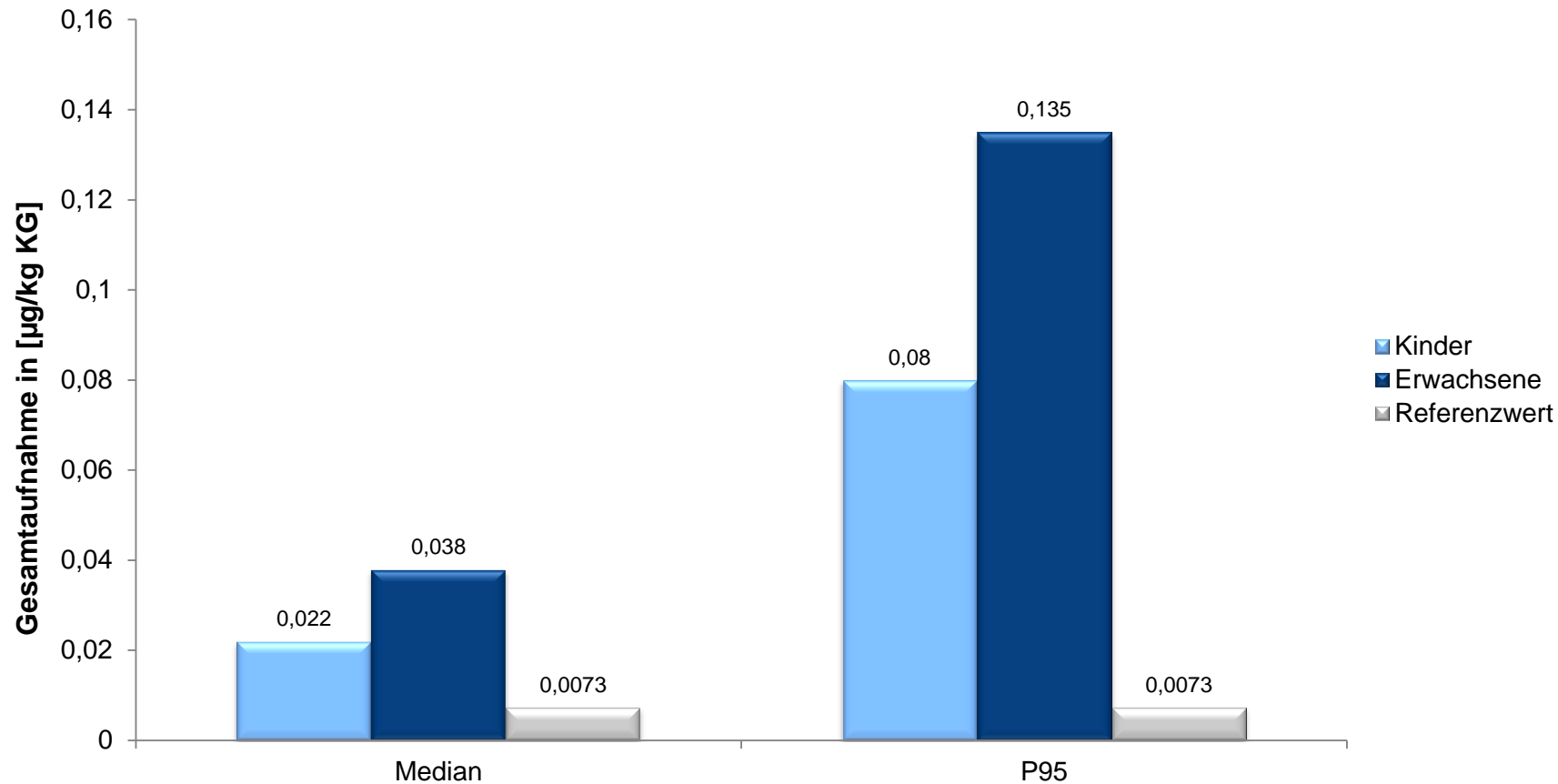


👉 **Schlußfolgerung**

- mittlere PA-Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene ("Verzehrer von Kräutertee")
MOE < 10.000 (3745 bzw. 2769)!
- Erwachsene mit hoher Gesamtaufnahme (P95)
HBGV (0,1 µg/kg KG/Tag) überschritten!

Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Basis: „Verzehrer von Roiboostee“

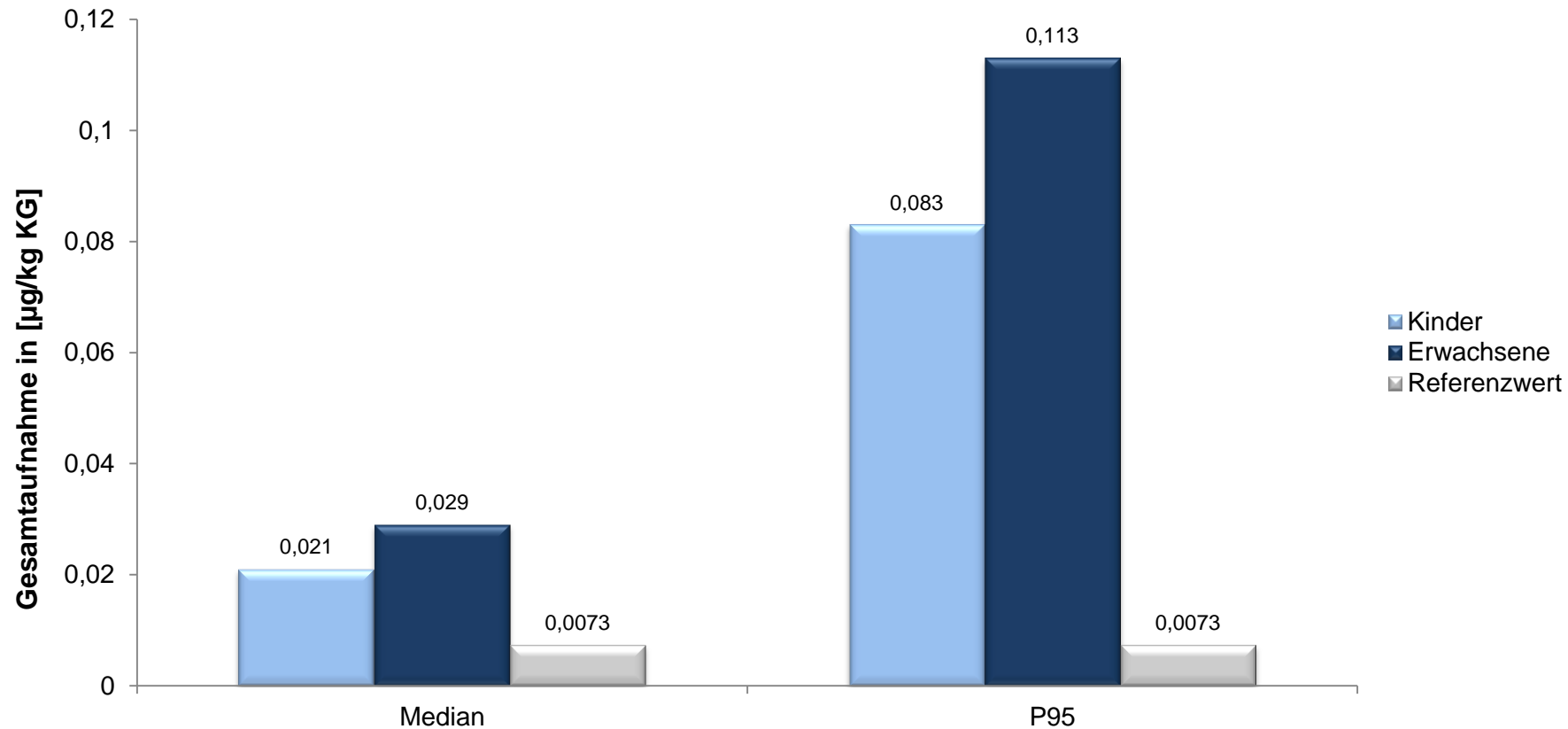


👉 **Schlußfolgerung**

- mittlere PA-Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene ("Verzehrer von Roiboostee")
MOE < 10.000 (3345 bzw. 1903)!
- Erwachsene mit hoher Gesamtaufnahme (P95)
HBGV (0,1 µg/kg KG/Tag) überschritten!

Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Basis: „Verzehrer von Schwarztee (Kinder: „Eistee auf Basis Schwarztee)“



👉 **Schlußfolgerung**

- mittlere PA-Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene ("Verzehrer von Schwarztee")
MOE < 10.000 (3476 bzw. 2517)!
- Erwachsene mit hoher Gesamtaufnahme (P95)
HBGV (0,1 µg/kg KG/Tag) überschritten!

Aufnahme von PAs: Beispiel Nahrungsergänzungsmittel

Präparat	Dosis pro Tag [g]	PA-Gehalt [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	Aufnahme [$\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag]	
(1) trockenes Produkt 1	1 Kapsel	0,4	157	0,001
(2) trockenes Produkt 2*	2 Kapseln	0,5	1077547	8,980
(3) Bienenprodukt 1	1 Kapsel	0,5	48	0,0004
(4) Bienenprodukt 2	1 Teelöffel	10	1326	0,221

Schlußfolgerung

- generelle Betrachtung vergleichbar zu den Lebensmittelgruppen aufgrund der hohen Variabilität und der unterschiedlichen Anwendungsbereiche und Dosierung für die jeweiligen NEM nicht angemessen.
- vier Szenarien betrachtet:
 - (1) trockenes NEM mittlerer Gehalt
 - (2) trockenes NEM hoher Gehalt
 - (3) Bienenprodukt mittlerer Gehalt
 - (4) Bienenprodukt hoher GehaltVerzehrmenge = auf der Verpackung beschriebene Dosis pro Tag.
- Möglichkeit einer akuten Gesundheitsschädigung muss bei Nahrungsergänzungsmitteln mit hohen PA-Gehalten in Betracht gezogen werden!

Tees (Kräutertees incl. Rooibostee, schwarzer und grüner Tee)



- **Exposition/Gehalte**
tragen bei Kindern und Erwachsenen wesentlich zur PA-Aufnahme bei.
- **Bewertung gesundheitlicher Risiken**
abgeschätzte Gesamtaufnahme führt für Kinder und Erwachsene zu MOE-Werten deutlich unter 10.000 !
HBGV von 0,1 µg/kg KG/Tag wird für bestimmte Expositionsszenarien überschritten (Erwachsene mit hoher Gesamtaufnahme P95)!
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Anstrengungen notwendig, die PA-Gehalte so weit wie möglich zu senken, um Risiken im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für (1) nicht-neoplastische Schädigungen und (2) genotoxisch-karzinogene Wirkungen (Krebsrisiko) für Verbraucher zu minimieren.
Dies gilt insbesondere für Kinder, bei denen eine höhere Empfindlichkeit für PA-bedingte Effekte in Betracht zu ziehen ist.
Um die Vermarktung belasteter Chargen zu vermeiden, hatte das BfR zum Schutz der Verbraucher empfohlen, dass Chargen von Kräutertee, die in den Verkehr gebracht werden sollen, vorher auf ihre PA-Gehalte geprüft werden (BfR 2013).
Unter Beachtung der vorliegenden Gehaltsdaten gilt dies in gleichem Maße auch für Rooibos-Tee, Schwarz- und Grüntee sowie für Honig.

Fazit

Milch, Eier, Fleisch, Fruchtetee



- **Exposition/Gehalte**
bei Kindern und Erwachsenen nur einen sehr geringen Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.

Honig



- **Exposition/Gehalte**
hat bei Kindern und Erwachsenen einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Bemühungen sollten fortgesetzt werden, die PA-Gehalte in Honig so weit wie möglich zu senken.

Salate, Blattgemüse (Spinat)



- **Exposition/Gehalte**
In der Vergangenheit hatte sich das BfR bereits zu Risiken der Verunreinigungen von Blattsalaten mit PA-haltigen Pflanzen geäußert (BfR 2007).
In aktuell untersuchten Proben von Blattsalaten wurden keine PAs gefunden.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Salate und Blattgemüse sollten kontinuierlich mit einer geeigneten Methodik auf Verunreinigungen mit PA-bildenden Pflanzen untersucht werden.

Gewürze/Kräuter



- **Exposition/Gehalte**
möglicherweise relevante zusätzliche Expositionsquelle.
Für eine abschließende Bewertung fehlen hier jedoch aktuell Informationen zu den Gehalten differenziert nach den einzelnen Sorten.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Datenlage zu Gewürzen sollte verbessert werden.
Bei der Analytik sollte eine einheitliche Anzahl PAs sowie Art der PAs festgelegt werden.

Mehle



- **Exposition/Gehalte**
erste grobe Abschätzung zeigt, dass die PA-Aufnahme über Mehle einen gewissen Beitrag zur Gesamtaufnahme leisten könnte.
Jedoch keine Unterscheidung einzelner Mehlsorten möglich (⇒ Probenanzahl n=29)
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Für aussagekräftige Bewertung zusätzliche Gehaltsdaten mit größerer Differenzierung und Probenanzahl je Getreidesorte nötig.
Bei der Analytik sollte einheitliche Anzahl PAs sowie Art der PAs festgelegt werden.

Fazit

Nahrungsergänzungsmittel (NEM)

- **Exposition/Gehalte**

60% der untersuchten NEM enthielten PA, jedoch waren die PA-Konzentrationen variabel. höchste Konzentrationen in botanischen NEM mit Pflanzenmaterial aus PA Bildnern. Supplemente mit Öl-basierten Extrakten von PA bildenden Pflanzen waren PA-frei.

- **Bewertung gesundheitlicher Risiken**

PA-Aufnahme über NEM kann bei Produkten mit hohen PA-Gehalten deutlich über der von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs liegen.

Die Möglichkeit einer akuten Gesundheitsschädigung muss bei Nahrungsergänzungsmitteln mit hohen PA-Gehalten in Betracht gezogen werden!

- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**

Anstrengungen für notwendig erachtet, die PA-Gehalte weitestgehend zu senken.

NEM-Produzenten wird empfohlen, ihre Produkte auf PA Gehalte zu untersuchen und die Verbraucher entsprechend zu informieren.

Bei der Analytik sollte eine einheitliche Anzahl PAs sowie Art der PAs bei der Analytik definiert werden.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Mit Beiträgen von:

B. Schäfer, B. Dusemund, A. Lampen

O. Lindtner, N. Ehlscheid, C. Sommerfeld, M. Greiner

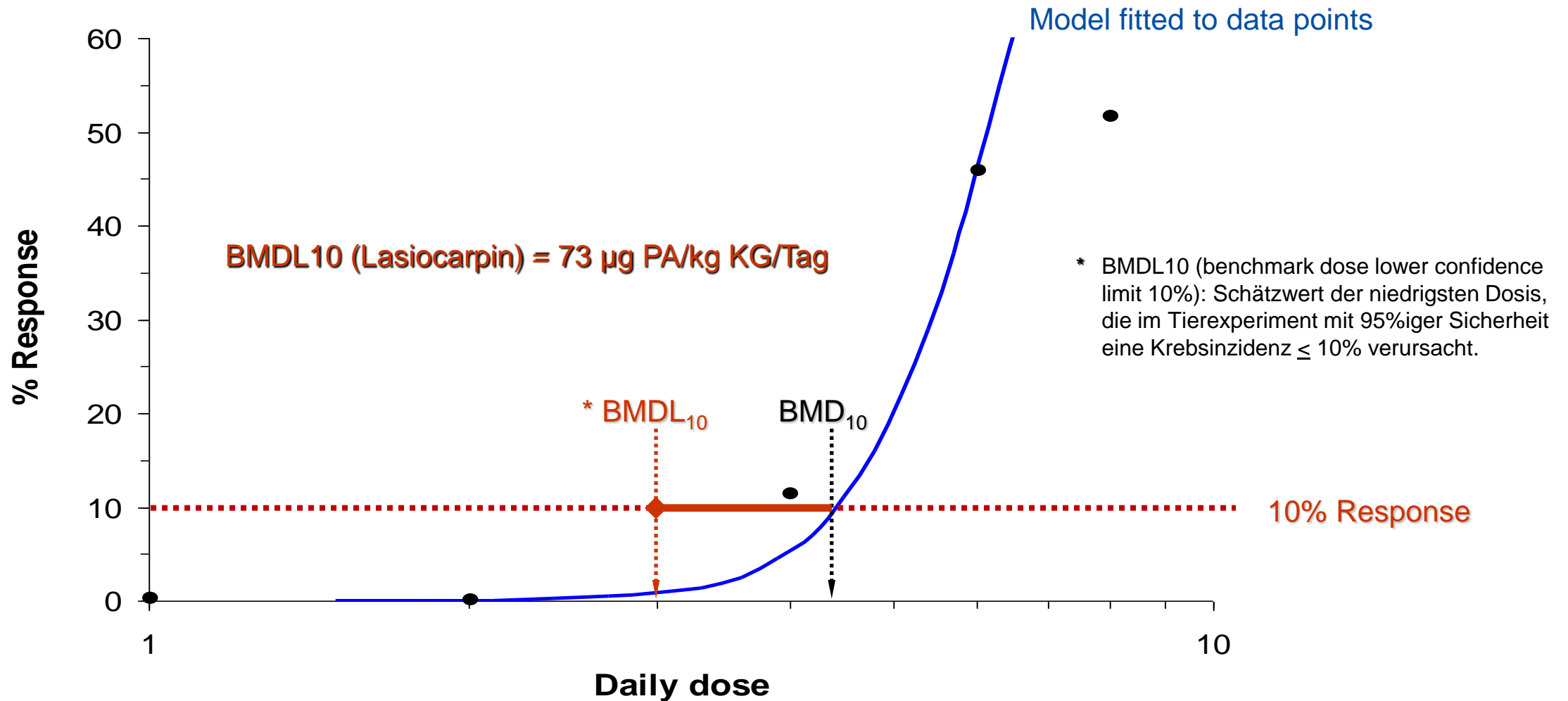
D. Bodi, A. These, A. Preiß-Weigert, M. Lahrssen-Wiederholt

Federal Institute for Risk Assessment

Max-Dohrn-Str. 8-10 • D-10589 Berlin

Tel. +49 30 - 184 12 - 0 • www.bfr.bund.de

Ableitung eines MoE-Werts



$$\text{Margin of Exposure (MoE)} = \frac{\text{BMDL 10}}{\text{Exposure}} \geq 10.000$$

MoE-Werte als Entscheidungshilfe bei der Priorisierung von Risikomanagement-Maßnahmen

- Nach Auffassung des BfR ist der MoE-Wert einer von mehreren Faktoren, die bei der Beurteilung der Sicherheit von Lebensmitteln, die genotoxische und karzinogene Substanzen enthalten, berücksichtigt werden müssen.
 - Ob bei bestimmten MoE-Werten abhängig vom Ausmaß gesundheitlicher Bedenken bestimmte Risikomaßnahmen indiziert sind, variiert von Substanz zu Substanz und hängt u.a. auch von ihrer Vermeidbarkeit ab.
- ⇒ Mögliche Ableitung eines „Zielwertes/Referenzwertes für noch hinnehmbare tägliche Maximalaufnahme“, bei dem gemäß der EFSA-Stellungnahme (2005) niedrige Priorität für Managementmaßnahmen besteht:

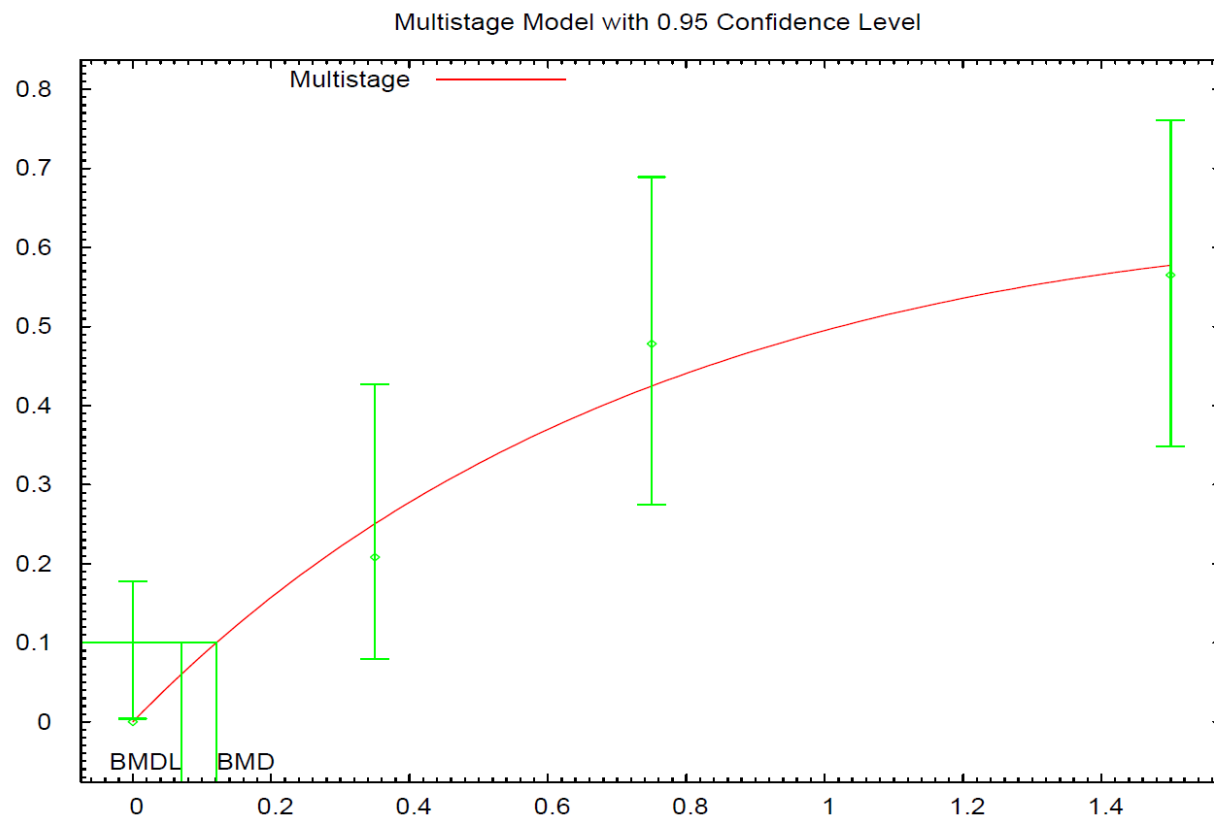
$$\text{Zielwert/Referenzwert*} = \frac{\text{BMDL10}}{10.000} = 0,007 \mu\text{g/kg KG/Tag}$$

* Zielwert bezieht sich auf die Gesamtheit aller relevanter Lebensmittel (z.B. bezogen auf PA: Kräutertee, Honig, Salate, Milch, Fleisch, Eier) und sollte nicht von einer Lebensmittelgruppe (z.B. Kräutertee) alleine ausgeschöpft werden.

Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (3)

Chronische Studie (NTP 1978)

- Fütterungsstudie mit Lasiocarpin
104 Wochen mit Dosierungen von 0,35, 0,75 und 1,5 mg/kg KG/Tag
- Endpunkt:
Dosisabhängige Bildung von Leberangiosarkomen
BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag



BMDL10-Modellierung (EFSA; nur männliche Tiere)

Pro

- Response bei 3 Dosierungen

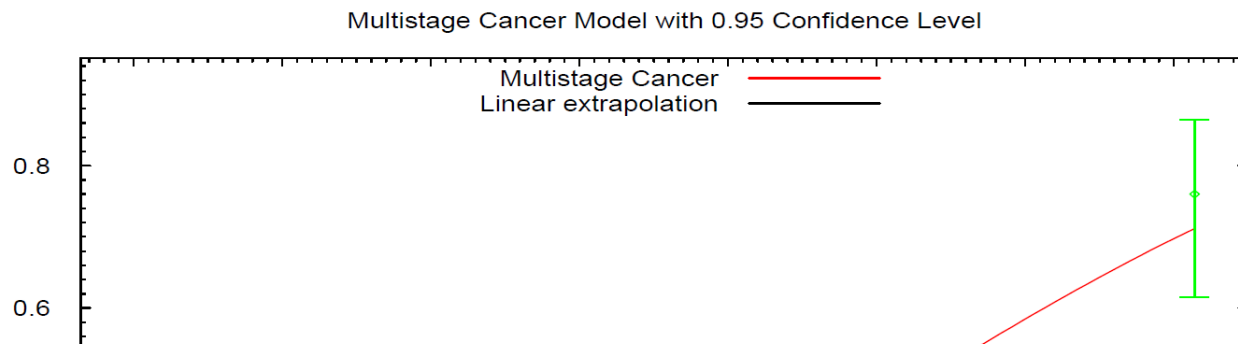
Contra

- ältere Studie (1978)
- ungewöhnlicher Verlauf der Dosis-Wirkungskurve bei den weiblichen Tieren

Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (2)

Chronische Studie (NTP 2003)

- Riddelliin-Gabe per Schlundsonde
105 Wochen (5 Tage/Woche) mit Dosierungen von 0,01, 0,033, 0,1, 0,33 und 1 mg/kg KG/Tag
- Endpunkt:
Bildung von Leberangiosarkomen
BMDL10: 0,18 mg/kg KG/Tag (JECFA, 2015)



Pro

- neuere Studie (1993)

Contra

Schlußfolgerung

NTP-Studie mit Riddelliin ist zur Ableitung eines BMDL10-Wertes weniger geeignet, da zur Modellierung nur zwei Dosisstufen mit positivem Effekt zur Verfügung stehen und somit die Ableitung des BMDL10-Wertes mit größerer Ungenauigkeit behaftet ist.

Würde man die auf den beiden NTP-Studien beruhenden BMDL10-Werte als gleichwertig ansehen, wäre mit Blick auf den Verbraucherschutz der konservativere Wert aus der Lasiocarpin-Studie (BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag) zu wählen.