

DOI 10.17590/20171102-133629

Nahrungsergänzungsmittel mit anthranoidhaltigen *Aloe*-Ganzblattzubereitungen bergen gesundheitliche Risiken

Stellungnahme Nr. 032/2017 des BfR vom 2. November 2017

Die Gattung *Aloe* umfasst circa 250 Arten, bei denen es sich um wasserspeichernde Trockenpflanzen (Xerophyten) handelt. Die bekannteste Art ist *Aloe barbadensis* (Syn. *Aloe vera*), deren Blattmark als *Aloe-vera*-Gel vielseitige Verwendung im Lebensmittel- und Kosmetikbereich findet.

Es werden neben *Aloe barbadensis* aber auch andere *Aloe*-Arten für die verschiedensten Zwecke genutzt. Unter anderem wird der Saft von gepressten ganzen, ungeschälten Blättern der *Aloe arborescens* (Krantz Aloe, Kandelaber Aloe) als Nahrungsergänzungsmittel angeboten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat mögliche Risiken derartiger Nahrungsergänzungsmittel gesundheitlich bewertet. Toxikologisch relevant ist dabei die oberste Schicht der Blätter von *Aloe arborescens*. Wie bei allen *Aloe*-Arten enthält diese Schicht pflanzliche Anthranoide. Diese Inhaltsstoffe stehen seit längerem im Verdacht, genotoxisch und kanzerogen zu wirken. Neben Daten zu den reinen Substanzen gibt es inzwischen auch Untersuchungen zu anthranoidhaltigen Zubereitungen aus *Aloe*-Blättern. Die Ergebnisse dieser neuen Langzeitstudien bestätigen ebenfalls den Verdacht der Kanzerogenität. Allerdings gibt es noch Erkenntnislücken hinsichtlich der Zusammenhänge und der Mechanismen der Krebsentstehung, die geschlossen werden sollten.

Das BfR kommt auf Basis der vorliegenden Daten zu folgendem Schluss: Erzeugnisse, die Zubereitungen ungeschälter Blätter von *Aloe arborescens* und damit Anthranoide enthalten, gehören gemäß dem aktuellen Leitfaden der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) zur Bewertung von pflanzlichen Zubereitungen nicht zu der Kategorie von pflanzenbasierten Nahrungsergänzungsmitteln, die nach gegenwärtigem Kenntnisstand mit der Aussage „no safety concern“ (keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit) bezeichnet werden können. Aufgrund des Verdachtes, dass pflanzliche Anthranoide beim Menschen kanzerogen wirken, hält das BfR anthranoidhaltige Zubereitungen als nicht geeignet für die Verwendung in Lebensmitteln, einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln. Diese Bewertung gilt nicht für Zubereitungen aus anthranoidfreiem Gel oder Blattmark aus der innersten Schicht der Blätter von *Aloe*-Arten (meist *Aloe barbadensis* bzw. *Aloe vera*), die in der EU üblicherweise in Lebensmitteln sowie in Kosmetika eingesetzt werden. Anthranoide sollten nach Ansicht des BfR grundsätzlich nicht in Lebensmitteln enthalten sein. Bei der Herstellung von Lebensmitteln mit Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe* sollten die anthranoidhaltigen äußeren Blattschichten sorgfältig entfernt werden, um Verunreinigungen mit krebserregenden Anthranoiden so gering wie möglich zu halten.

		BfR-Risikoprofil: Ganzblattzubereitungen der <i>Aloe arborescens</i> (Stellungnahme Nr. 032/2017)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln aus Ganzblattzubereitungen der Pflanze <i>Aloe arborescens</i>	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßiger Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln aus Ganzblattzubereitungen der Pflanze <i>Aloe arborescens</i>	Keine Beeinträchtigung		Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Schwere Beeinträchtigung [irreversibel]
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 032/2017 des BfR vom 2. November 2017).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter.

1 Gegenstand der Bewertung

Bei Untersuchungen durch Behörden der Lebensmittelüberwachung wurden in bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln, die Ganzblattzubereitungen von Pflanzen der Gattung *Aloe arborescens* enthielten, die natürlichen Inhaltsstoffe Aloin A und B¹ nachgewiesen. Bei der Herstellung der untersuchten Erzeugnisse werden ganze, ungeschälte Blätter der *Aloe arborescens* zu Saft gepresst, ohne dass dabei erhitzt oder gefriergetrocknet wird. Das BfR hat die Verwendung von ganzen Blättern der Pflanze *Aloe arborescens* und ihren Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln gesundheitlich bewertet. In seiner Bewertung berücksichtigte das BfR auch Erkenntnisse zu anthranoidhaltigen ganzen Blättern weiterer verwandter *Aloe*-Arten.

¹ Bei Aloin A und B handelt es sich um diastereomere Verbindungen des Aloin mit gleicher Summenformel/Masse aber unterschiedlicher Konfiguration.

Zum möglichen Vorkommen weiterer toxikologisch relevanter Inhaltsstoffe in den untersuchten Erzeugnissen aus Blättern von *Aloe arborescens* liegen dem BfR weder qualitative noch quantitative Angaben vor. In die Risikobewertung sind somit unmittelbar nur die nachgewiesenen Inhaltsstoffe der Blätter von *Aloe arborescens* einbezogen worden, nämlich die Anthranoide Aloin A und B². Der Begriff „Anthranoide“ wird im Folgenden, wie in der wissenschaftlichen Literatur üblich (z. B. 22), als Oberbegriff für laxierend wirkende pflanzliche Naturstoffe mit dem Anthracengrundgerüst und dem Strukturmerkmal des 1,8-Dihydroxyanthrons benutzt, unabhängig vom Oxidationsgrad und Vorkommen als Aglykon, Glykosid oder Glykosyl.

Die Nutzung der Blätter von *Aloe arborescens* und ihrer Zubereitungen in Form von Arzneimitteln ist nicht Gegenstand dieser Bewertung. In diesem Sinne werden auch Daten, die sich auf erwünschte oder therapeutische Wirkungen der Blätter beziehen, nicht in die Bewertung einbezogen.

1 Ergebnis

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass Erzeugnisse, die Zubereitungen ungeschälter, frischer Blätter von *Aloe arborescens* und damit Aloin A und B enthalten, nach den aktuellen Bewertungsstandards gemäß der „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ der EFSA (1) wegen unzureichender Daten zur Zusammensetzung und zur toxikologischen Bewertung der einzelnen Inhaltsstoffe nicht abschließend beurteilt werden können (Kategorie „need for further data“ (1)). Diese Produkte gehören somit nicht zu der Kategorie von pflanzenbasierten Nahrungsergänzungsmitteln, für die nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine gesundheitlichen Bedenken („no safety concern“) (1) bestehen. Vielmehr wird darauf hingewiesen, dass Aloin A und B sowie verwandte pflanzliche Anthranoide nicht als natürliche Bestandteile traditioneller Lebensmittel anzusehen sind. Ihr Vorkommen in Lebensmitteln ist aufgrund des für pflanzliche Anthranoide bestehenden Verdachtes, beim Menschen kanzerogen zu wirken, unerwünscht. Die bestehende Datenlage erlaubt es nicht, für bestimmte Anthranoide, wie Aloin A und B, konkrete gesundheitsbezogene Richtwerte (*Health based guidance values*) abzuleiten, auf denen Höchstmengenregelungen basieren könnten. Zur Frage einer möglichen genotoxischen Wirkung der Aloine selbst wurde mit isolierter Substanz nur ein Ames-Test (mit und ohne metabolische Aktivierung) beschrieben, der zu einem negativen Resultat führte (72, 78). Untersuchungen zur Kanzerogenität oder Langzeittoxizität fehlen für die Aloine als Reinsubstanz.

Insgesamt wird der für anthranoidhaltige Pflanz Zubereitungen bestehende Verdacht der Kanzerogenität (z. B. 6, 11, 28) durch die Ergebnisse neuer Langzeitstudien an Ratten, die mit Ganzblattzubereitungen von *Aloe*-Spezies durchgeführt wurden, bestätigt (45, 55, 60, 62). Es besteht aber weiterer Forschungsbedarf, um einzelne Zusammenhänge bei der Krebsentstehung infolge der Exposition gegenüber Ganzblattextrakten von *Aloe*-Spezies zu klären.

Die Befunde von Yokohira et al. (60) zeigen, dass Zubereitungen der Blätter der Varietät *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger das Potential haben, im Dickdarm der Ratte Tumore zu induzieren. Dieses Potential bewerten die Wissenschaftler als auch für Menschen relevant. Konkrete Schlüsse zur Wahrscheinlichkeit eines möglichen Kanzerogenitätsrisikos im Sinne eines „read across“ sind aber wegen der ungenügenden chemischen

² Wird im Folgenden nur der Terminus „Aloin“ benutzt so wurde in den referierten Publikationen nicht zwischen Aloin A und B unterschieden bzw. ist eine Unterscheidung im bestehenden Zusammenhang nicht sinnvoll. Unter dem Begriff „Aloin“ wird im Allgemeinen eine Mischung aus den beiden Diastereomeren Aloin A und B verstanden.

Charakterisierung und des Fehlens entsprechender Angaben zu den getesteten Zubereitungen nicht möglich. Auch muss davon ausgegangen werden, dass die in entsprechenden Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzte Ganzblattzubereitung von *Aloe arborescens* sich möglicherweise maßgeblich von der Zubereitung einer im Nationalen Toxikologie-Programm (NTP) getesteten Studie unterscheidet. Daher kann auch von dem positiven Kanzerogenitätsbefund in der zweijährigen NTP-Studie an Ratten nicht zwingend auf ein entsprechendes Risiko bei Einnahme eines konkret zu bewerteten Nahrungsergänzungsmittels geschlossen werden. So ist z. B. nicht bekannt, ob die zu bewertenden Erzeugnisse Aloeemodin enthalten, das in der Zubereitung, die in der NTP-Studie, einen positiven Kanzerogenitätsbefund ergaben, nachgewiesen wurde. Diese Substanz zeigte *in vitro* und *in vivo* genotoxische Wirkungen.

Das BfR ist der Auffassung, dass für eine endgültige Beurteilung Klärungsbedarf zur chemischen und toxikologischen Charakterisierung der zu bewertenden Erzeugnisse besteht. Derzeit fehlen Daten, die zur Beurteilung der Sicherheit solcher Produkte und für Aussagen zur Wahrscheinlichkeit einer möglichen genotoxischen und/oder kanzerogenen Wirkung benötigt werden.

Aufgrund des bestehenden Verdachtes, dass pflanzliche Anthranoide beim Menschen möglicherweise kanzerogen wirken, muss das Vorkommen von pflanzlichen Anthranoiden in Lebensmitteln als unerwünscht angesehen werden. Das BfR empfiehlt daher auf den Einsatz von Zubereitungen, die pflanzliche Anthranoide als Wirkprinzipien enthalten, in Lebensmitteln, wie z. B. Nahrungsergänzungsmitteln mit Wirkung auf die Darmtätigkeit, zu verzichten.

Das Vorliegen positiver Befunde aus tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien begründet aus toxikologischer Sicht darüber hinaus geeignete regulatorische Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers vor möglichen krebsauslösenden Wirkungen dieser Inhaltsstoffe.

Das BfR empfiehlt weiterhin, dass bei Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe*, die zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, die anthranoidhaltigen äußeren Schichten sorgfältig entfernt werden. Verunreinigungen mit krebsverdächtigen Anthranoiden in derartigen Zubereitungen sollten so gering wie möglich sein.

2 Begründung

3.1 Risikobewertung

Das BfR hat bei der Risikobewertung des zu beurteilenden Produktes das EFSA-Dokument „Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ zugrunde gelegt (1).

3.1.1 Agens

Nahrungsergänzungsmittel, die Zubereitungen ungeschälter, frischer Blätter von *Aloe arborescens* enthalten, können Aloin A und B in Konzentrationen von ca. 0,006 % Gesamtaloin aufweisen. Die restlichen Bestandteile des aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* stammenden pflanzlichen Materials sind chemisch allerdings nicht charakterisiert und entziehen sich daher einer toxikologischen Bewertung.

3.1.1.1 Blätter von Pflanzen der Gattung *Aloe*

Die Gattung *Aloe* umfasst ca. 250 Arten, bei denen es sich um wasserspeichernde Xerophyten handelt. Die Zugehörigkeit der Gattung *Aloe* zur Familie der Asphodelaceae ist umstritten. Traditionell wird die Gattung zur Familie Liliaceae gerechnet. Auch wird die Abtrennung einer Familie Aloeaceae von den Liliaceae vorgeschlagen. Andere Autoren ordnen die Gattung *Aloe* der Familie der *Xanthorrhoeaceae* zu (20, 21).

Für die toxikologische Bewertung ist insbesondere von Interesse, dass in Zubereitungen aus ganzen Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe* Gemische aus Anthranoiden unterschiedlichen Oxidations-, Glykosidierungs- oder Glykosylierungsgrades und deren Nebenprodukte vorliegen, die sich z. T. biogenetisch von ersteren ableiten (22). Die Zusammensetzung der verschiedenen Zubereitungen kann in Abhängigkeit von zahlreichen Parametern, insbesondere von der botanischen Herkunft, der verwendeten Teile der Blätter und den Methoden der Herstellung, sehr variieren.

In Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe* ist der Saft³ (Amerikanischer Sprachgebrauch: *Aloe latex* (45)) nicht gleichmäßig auf alle Zellen des Blattes verteilt. Er ist in dünnwandigen Exkretzellen lokalisiert, die parallel zu den Gefäßbündeln unterhalb der grünen Blattrinde verlaufend angeordnet sind. Im Parenchym im Inneren des Blattes befinden sich keine Exkretzellen aber polyedrische Zellen, die eine schleimige Flüssigkeit produzieren, das *Aloe-Gel* (45, 48). Zur Saftgewinnung schneidet man die Blätter ab und stellt sie mit der Schnittfläche nach unten auf. In der Ebene des Schnittes werden die saftführenden Zellen verletzt. Sobald diese Zellen entleert sind und der durch die enthaltenen Anthranoide gelb gefärbte Saft ausgeflossen ist, platzen die darüber liegenden Zellen ebenfalls. Der gesammelte Saft wird für pharmazeutische Zwecke zu einer festen braunen Masse getrocknet (22, 23). Zur Gewinnung des teilweise als farblos beschriebenen *Aloe-Gels* (46, 47) aus dem Blattinneren werden die Blätter geschält (22).

3.1.1.2 Blätter von *Aloe arborescens*

In der Fachliteratur werden *Aloe arborescens* Mill. und teilweise auch folgende Varietäten, deren Differenzierung aber nicht grundsätzlich akzeptiert ist, als Stammpflanze der Blattdroge genannt: *Aloe arborescens* var. *milleri* BERGER, var. *natalensis* BERGER, var. *pachythyrsa* BERGER, var. *frutescens* LINK (20). Wie oben bereits erläutert, ist die Zugehörigkeit von *A. arborescens* bzw. der Gattung *Aloe* zur Familie der Asphodelaceae umstritten (20, 21). *Aloe arborescens* ist eine der verbreitetsten Spezies der Gattung *Aloe* und ist entlang der Küsten des Indischen Ozeans in Südafrika beheimatet (35, 36).

Inhaltsstoffe der Blätter von *Aloe arborescens* und ihrer Zubereitungen

a) Anthron-10-C-glykosyle: Aloin A (Synonym: Barbaloin) und Aloin B (Synonym: Isobarbaloin)⁴ (Gesamtaloine: 0,4 % im getrockneten Blatt). Bei den Aloinen handelt es sich um 10-C- β -D-Glucosyle des Aloeemodinanthrone (39, 44, 20, 22, 23, 35, 36, 44). Unter dem Begriff Aloin wird eine Mischung aus den beiden Diastereomeren Aloin A und B verstanden. Aloin A ist der genuine Stoff, aus ihm entsteht durch Umlagerung während der Weiterverarbeitung/Lagerung teilweise das labilere Aloin B. In Lösung sind die Aloine instabil und lagern sich ineinander um (22, 23). Lucini et al. (2013) (34) fanden bei frischen Blättern

³ Der Begriff „Saft“ wird in der Literatur in Bezug auf Zubereitungen, die von *Aloe*-Blättern abstammen, nicht einheitlich gebraucht (46). Zum Teil bezieht er sich nur auf den Inhalt der Sekretzellen (22, 47), zum Teil wird darunter auch ein wässriges Extrakt des gesamten Blattes verstanden (45, 46). Gelegentlich werden irreführend auch das *Aloe-Gel* oder seine Zubereitungen als Saft bezeichnet (47).

⁴ Der Gebrauch der Synonyme Barbaloin und Isobarbaloin für Aloin A bzw. Aloin B erfolgt uneinheitlich. Teilweise wird Barbaloin auch als Synonym für Gesamtaloine benutzt und Isobarbaloin anderweitig definiert (23, 45).

von *Aloe arborescens* Miller in der Haut höhere Aloingehalte als im Mark (Gel). Auch stellten sie in den frischen Blättern jüngerer Pflanzen von *Aloe arborescens* höhere Aloingehalte als in denen älterer fest. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Resultaten und fanden in den oberen Teilen der Blätter höhere Aloingehalte als in den basalen (35). Die Konzentration von Aloin in den Blättern hing außerdem von der Jahreszeit ab und war in Japan in der warmen Saison höher als in der kalten (51). Schließlich wiesen frische Blätter von *Aloe arborescens* niedrigere Aloingehalte auf als frische Blätter von *Aloe vera* (L.) Burm.f. (34).

b) 1,8-Dihydroxyanthrachinone: Aloeemodin wurde im getrockneten Blattsaft (20) und im Saft frischer Blätter (44) gefunden (74). Es ist davon auszugehen, dass Aloeemodin nicht in der Pflanze direkt gebildet wird, sondern autoxidativ oder enzymatisch gesteuert aus dem Aloeemodinanthon entsteht (22).

c) 2-Alkylchromone als 8-C-Glucosyle: Aloeresin B (Synonym: Aloesin), Aloeresin A und 2'-O-Feruloyl-Aloeresin B, 6''-O-p-Coumaroylaloerin, 2''-O-p-Coumaroylaloerin (42, 20, 35, 36, 74).

d) 6-Phenyl-2-pyronderivate (Bitterstoffglykoside): Aloenin A (Synonym: Aloenin, Aloecarbonosid) (44, 43, 39, 20, 22, 35, 36, 74). Es wird hauptsächlich in den Blättern von *Aloe arborescens* gefunden und nicht in Blattzubereitungen von *Aloe barbadensis* (36, 37).

e) Heteropolysaccharide: 1,6- α -D-Glucane, teilacetylierte 1,4- β -D-Mannane, Glucomannane, Arabinogalactane sowie pectinsäureähnliche Galacturonane (41, 20, 32).

f) Glykoproteine: Lectine (40, 20, 33).

g) Sonstige Inhaltsstoffe: Organische Säuren und deren Salze (z. B. 0,05 % Bernsteinsäure und 0,01 % Magnesiumlactat in frischen Blättern), ätherisches Öl (44, 20).

Anwendungen der Blätter von *Aloe arborescens*

Zur Anwendung kommen im Allgemeinen der von den frischen Blättern von *Aloe arborescens* gewonnene frische oder eingetrocknete Blattsaft, das Gel des wasserspeichernden inneren Gewebes der frischen Blätter sowie Zubereitungen getrockneter Blätter. In Japan werden Zubereitungen von Blättern von *Aloe arborescens* Mill var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) äußerlich bei Wunden, Verbrennungen, Insektenstichen und als Antimykotikum und innerlich bei gastrointestinalen Erkrankungen angewandt (20, 61). Ausreichende klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit der Droge bei den genannten Indikationen sind nicht bekannt (20). Hinweise auf eine arzneiliche Anwendung der Zubereitungen von Blättern von *Aloe arborescens* in Deutschland liegen nicht vor. In einer Veröffentlichung von Bastian et al. (2013) wird aber über die breite Anwendung von Arzneimitteln auf der Basis von *Aloe arborescens* in Polen, Russland und der Ukraine zur Therapie von Infektionen des oberen Respirationstraktes bei Kindern berichtet sowie zur Behandlung von Appetitmangel bei langer Krankheit (76). Hierbei kommt z. B. ein wässriger Extrakt aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* (DER (Drug Extraction Ratio): 1:4; 38,4 g/100ml) in Form eines Sirups zur oralen Anwendung (76).

In Japan verwendet man Zubereitungen der Blätter außerdem für Süßigkeiten, Marmeladen und Säfte. Auch ihre Anwendung in Kosmetika ist beschrieben (20, 46, 35).

Es gibt zahlreiche Studien, in denen Zubereitungen aus Blättern von *Aloe arborescens* und ihren Inhaltsstoffen auf therapeutisch nutzbare Effekte, z. B. antidiabetische,

antiphlogistische, antineoplastische, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkungen untersucht werden, auf die hier nicht eingegangen wird (25 - 31, 35, 51, 53, 61, 76).

3.1.1.3 Blätter anderer *Aloe*-Arten, insbesondere von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe vera*)

Neben den Blättern von *Aloe ferox* MILL., die die Kap-Aloe (*Aloe capensis*) liefern, spielen im pharmazeutischen Bereich vornehmlich Blätter von *Aloe barbadensis*, von der die *Aloe barbadensis* (Curaçao-Aloe) stammt, eine Rolle. Unter Kap-Aloe (*Aloe capensis*) und *Aloe barbadensis* (Curaçao-Aloe) versteht man hier in Doppeldeutigkeit⁵ des Begriffs „Aloe“ nicht eine Pflanze sondern jeweils den an der Sonne oder auch durch Sieden, Vakuumreinigung oder Vakuumsprühverfahren zur Trockne eingedickten Saft der Blätter (16, 23, 37, 38, 47, 50).

Vielseitige Verwendung findet auch das aus dem Inneren von Blättern von *Aloe barbadensis* gewonnene Gel, bekannt als *Aloe-vera*-Gel (47, 48). Das aloinfreie Blattmark (innerste Schicht) der Blätter von *Aloe*-Arten (meist *Aloe barbadensis*, seltener *Aloe ferox*) wird EU-handelsüblich zu Lebensmitteln verarbeitet. Nach vorliegender Kenntnis sind viele Hersteller von *Aloe-barbadensis*-Erzeugnissen im Lebensmittelbereich in der Lage, einen Aloingehalt von unter 0,1 mg/kg in diesen Präparaten zu erreichen.

Auch in dem Bericht über die im Rahmen des *National Toxicology Programs* (NTP) durchgeführten Studien (vgl. 3.1.3.3.2) wird zwischen *Aloe-vera*-Gel-Extrakt (*Aloe Vera* Gel Extract), für den Anthranoid nicht als Komponenten genannt werden, Nichtentfärbtem *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt (*Aloe Vera* Nondecolorized Whole Leaf Extract) und Entfärbtem *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt (*Aloe Vera* Decolorized Whole Leaf Extract) unterschieden (45). Die drei Produkte werden wie folgt charakterisiert (45):

Aloe-vera-Gel-Extrakt

Das innere Blattmark der *Aloe vera* enthält große, dünnwandige Zellen, die *Aloe-vera*-Gel produzieren, den durchsichtigen, klebrigen und wässrigen Extrakt aus dem Inneren des Blattmarks.

Nichtentfärbter *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt

Der Nichtentfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt, auch bekannt unter dem Namen *Aloe-vera*-Ganzblattsaft (*juice*) oder *Aloe*-Saft, ist der wässrige Extrakt des ganzen Blatts der *Aloe-vera*-Pflanze, aus dem die verholzten Blattrippen entfernt wurden. Der *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt enthält sowohl das Gel des inneren Speichergewebes des Blattes als auch den Blattsaft (*latex*). Das *Aloe-vera*-Latex ist ein bitteres, gelbes Pflanzensekret, das in den Blatträndern über perizyklische Röhren innerhalb der Gefäßbündel gespeichert und transportiert wird. Diese Gefäßbündel befinden sich im Blattmark unter und neben der Blattrinde. Aus dem *Aloe*-Latex lassen sich eine Vielzahl sekundärer Pflanzenstoffe isolieren. Die isolierten Pflanzenstoffe sind weitgehend phenolischer Natur, darunter Anthrachinon-C-Glykoside, Anthron und ungebundenes Anthrachinon.

Entfärbter *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt

Extrakt. Nach Angaben eines Herstellerverbandes von *Aloe-vera*-Produkten (IASC, 2011), liegt der Durchschnittsgehalt von Aloin in Entfärbten *Aloe-vera*-Ganzblattprodukten, die zum Verzehr bestimmt sind, unter 10 ppm (parts per million). Obgleich *Aloe-vera*-Gel und der

⁵ Der Terminus „Aloe“ bezeichnet als taxonomischer Begriff zum einen den Gattungsnamen in der Familie der Asphodelaceae. Zum anderen bezeichnet man mit „Aloe“ pharmazeutische Produkte, die aus dem Saft bestimmter *Aloe*-Arten durch Eindicken gewonnen wurden.

Entfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt darin vergleichbar sind, dass sie beide wenig oder keine Anthrachinone des *Aloe*-Saftes (*latex*) enthalten, verändert die Kohle-Adsorption die physikalischen und chemischen Eigenschaften des *Aloe-vera*-Ganzblatt-Extrakts.

Inhaltsstoffe des eingetrockneten Saftes der Blätter von *Aloe barbadensis*

(Synonym: *Aloe vera*)

In der aktuellen Monographie des Europäischen Arzneibuches für Curaçao-Aloe wird für Hydroxyanthracenderivate, berechnet als Aloin, ein Gehalt von mindestens 28,0 % vorgeschrieben (37). Zu den einzelnen Inhaltsstoffen finden sich in der Literatur die folgenden Angaben:

a) Anthron-10-C-glykosyle: Aloin A und Aloin B (Gesamtaloine: 25 bis 40 % im eingetrockneten Saft) und ihre 6'- *O-p-Cumarsäureester*, 7-Hydroxyaloine A und B (gesamt: 3-4 % im eingetrockneten Saft, charakteristisch für *Aloe barbadensis*), 6'-*O-p-Cumaroyl-7-hydroxyaloine* A und B, 8-*O-Methyl-7-hydroxyaloine* A und B und ihre 6'-Zimtsäurederivate (20, 22, 23, 45). Wie bei *Aloe arborescens* Miller. fanden Lucini et al. (2013) auch bei *Aloe vera* (L.) Burm.f. in der Haut frischer Blätter höhere Aloingehalte als in deren Mark (Gel) und in den frischen Blättern jüngerer Pflanzen höhere Aloingehalte als in denen älterer Pflanzen (34).

b) 1,8-Dihydroxyanthrachinone im eingetrockneten Saft: Aloeemodin (0,05 bis 0,5 %) und geringe Mengen an Chrysophanol sowie deren Glykoside (20, 22, 23, 45).

c) 2-Alkylchromone (Chromonglykosyle) im eingetrockneten Saft: Der Gesamtgehalt an Chromonderivaten kann bis zu 35 % ausmachen (38). Hauptsächlich kommen Aloeresin B (Synonym: Aloesin) sowie Aloeresin A, C, D, E und F, 2'-*O-Cinnamoyl-Aloeresin* B vor. Außerdem wurden geringe Mengen an Aloeson (Aglykon des Aloeresins B) gefunden (20, 22, 23, 45).

d) Flavanone/Flavanonole im eingetrockneten Saft: Frei und *O*-glucosidisch (20).

Inhaltsstoffe des Gels der Blätter von *Aloe barbadensis* (*Aloe-vera*-Gel)

Im genuinen Gel sind mind. 95 % Wasser enthalten (20).

a) Heteropolysaccharide: *Aloe-vera*-Gel ist ein visköser Schleim von Heteropolysacchariden unterschiedlichster Kettenlänge in Wasser (20). Als Bestandteile werden Pectine, Hemicellulose, Glucomannan, Acemannan und Mannosederivate genannt (47, 48). Die qualitative Zusammensetzung der Polysaccharidfraktion wird unterschiedlich angegeben. Als mögliche Gründe dafür werden Artvariationen, Wachstumsbedingungen und jahreszeitliche Schwankungen genannt. Die meisten Arbeiten nennen Mannose als Hauptbestandteil, zusammen mit geringeren Mengen an Galactose, Glucose, Arabinose, Xylose und Uronsäuren. Die Zuckereinheiten sollen linear 1,4-verknüpft und teilweise acetyliert sein (20).

b) Anthranoide: Zum Gehalt an Anthron-C-glykosylen und Anthrachinonen existieren unterschiedliche Angaben; er ist abhängig vom Herstellungsverfahren. Modernere patentierte Verfahren sollen anthranoidfreie Gelprodukte gewährleisten (20).

c) Sonstige Inhaltsstoffe: Lignin (45), Lipide, Enzyme (48), Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) (81). In geringen Mengen sind Proteine, Aminosäuren, Steroide wie β -Sitosterol, Lupeol, Campesterol und Salicylsäure enthalten (20).

Anwendungen der Blätter von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe Vera*)

Aloe barbadensis (Curaçao-Aloe) und Kap-Aloe (*Aloe capensis*) sind Arzneidroge, die aufgrund ihrer laxierenden Wirkung gegen Obstipation pharmazeutisch genutzt werden und die von den Anthranoid-Drogen zu denjenigen mit der bei weitem am intensivsten laxierenden Wirkung zählen (22). Aufgrund bestehender Risiken werden heutzutage anthranoidhaltige pflanzliche Abführmittel jedoch nur noch mit enger zeitlich limitierter Indikationsstellung (kurzfristiger Anwendung bei Verstopfung) und einer Höchstdosierung von 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag bei mehrtägigem Gebrauch zugelassen (2, 6; für weitere Angaben zur arzneilichen Verwendung siehe 3.1.3.1.2).

Darüber hinaus werden Zubereitungen der Blätter von *Aloe barbadensis* meist unter Nennung des Synonyms *Aloe vera* im Lebensmittelbereich, z. B. in Getränken und Joghurt, vor allem aber in kosmetischen Produkten (z. B. Cremes, Körperlotionen, Shampoos, Rasiercremes und Aftershave-Produkten) eingesetzt. Dabei werden *Aloe-vera*-Gel feuchtigkeitsspendende und weichmachende Eigenschaften zugeschrieben (20, 46, 47).

3.1.2 Lebensmittelrechtliche Bestimmungen

Für den bitter schmeckenden Stoff Aloin galt in der deutschen Aromenverordnung für Getränke und andere Lebensmittel eine Höchstmenge von 0,1 mg pro kg und für alkoholische Getränke von 50 mg pro kg. Durch die europäische Aromenverordnung (VO (EG) 1334/2008) wurde die deutsche Aromenverordnung außer Kraft gesetzt. Die VO (EG) 1334/2008 enthält für Aloin keine Höchstmengenregelung mehr und führt Aloin in ihrem Anhang III, Teil A unter „Stoffen, die Lebensmitteln nicht als solche zugesetzt werden dürfen“ auf.

3.1.3 Gefährdungspotenzial

3.1.3.1 Bestehende Monographien und Bewertungen von Pflanzenteilen der Gattung *Aloe* und ihren Zubereitungen

3.1.3.1.1 Nahrungsergänzungsmittel und andere Lebensmittel

Im *“Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements”* der EFSA (19) werden Hydroxyanthracenderivate, z. B. Aloine, als *“substances of concern”* genannt, die in den perizyklischen Zellen und dem angrenzenden Blattparenchym der Blätter von *Aloe*-Spezies vorkommen.

Das NDA-Panel (Panel on Nutrition, Dietetic Products and Allergies) der EFSA befasste sich in einem Gutachten im Rahmen der Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 mit der wissenschaftliche Absicherung von gesundheitsbezogenen Angaben (*health claims*) zu Hydroxyanthracenderivaten als Bestandteil von Lebensmitteln und stellte fest, dass eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung zwischen ihrer Aufnahme und der Verbesserung der Darmfunktion besteht. Im Einzelnen kam das NDA-Panel zu folgenden Schlüssen (24): *“Eine Verbesserung der Darmfunktion wie verminderte Durchgangszeit, häufigere Darmbewegungen, erhöhte Fäkalmasse oder weicherer Stuhl sind erwünschte physiologische Effekte, vorausgesetzt, dass sie nicht zu Diarrhoe führen...Die gesundheitsbezogene Angabe “Hydroxyanthracenderivate verbessern die Darmfunktion“ ist nur dann zulässig, wenn ein Produkt 10 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag liefert, entweder aus der Wurzel und dem Rhizom der *Rheum palmatum* L. und/oder der *Rheum**

officinale Baillon und/oder ihrer Hybriden und/oder aus den Blättern oder Früchten der Cassia senna L. und/oder Cassia angustifolia Vahl und/oder aus der Rinde der Rhamnus frangula L und/oder der Rinde der Rhamnus purshianus D.C. und/oder der Blattrinde Aloe barbadensis Miller und/oder verschiedenen anderen Aloe-Arten, vor allem Aloe ferox Miller und ihren Hybriden. Die Zielgruppe sind Erwachsene. – In Bezug auf die Anwendungsbeschränkungen wird festgehalten, dass stimulierende Laxative nicht über einen längeren Zeitraum als ein bis zwei Wochen dauerhaft eingenommen werden sollten. Eine längere Anwendung bedarf einer ärztlichen Überwachung. Die Einnahme stimulierender Laxative über einen langen Zeitraum sollte verhindert werden, um den Elektrolytehaushalt nicht aus dem Gleichgewicht zu bringen, die Darmfunktion nicht zu beeinträchtigen und keine Abhängigkeit von Laxativen zu verursachen. Stimulierende Laxative sollten nur angewandt werden, wenn eine Wirkung auf die Darmtätigkeit nicht durch eine veränderte Diät oder durch die Verabreichung von stuhlformenden Mitteln hervorgerufen werden kann.“

Die IARC hat einen Extrakt aus ganzen Blättern von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe vera*) auch in Bezug auf den Einsatz in Lebensmitteln (einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln), kosmetischen Mitteln und als Laxans in Arzneimitteln bewertet. Es erfolgte eine Einstufung des Extraktes in die Kategorie 2B (17, 18, 55, 83).

3.1.3.1.2 Arzneimittel

Von der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamts wurde eine Monographie zu Aloe veröffentlicht, dem zur Trockne eingedickten Saft der Blätter von *Aloe barbadensis* MILLER oder *Aloe ferox* MILLER, seinen Hybriden und einigen anderen Aloe-Arten (2). Hierin wird ausgeführt, dass 1,8-Dihydroxyanthracenderivate einen laxierenden Effekt haben. Dieser beruht vorwiegend auf einer Beeinflussung der Motilität des Dickdarms im Sinne einer Hemmung der stationären und einer Stimulierung der propulsiven Kontraktionen. Daraus resultiert eine beschleunigte Darmpassage und aufgrund der verkürzten Kontaktzeit eine Verminderung der Flüssigkeitsresorption. Zusätzlich werden durch eine Stimulierung der aktiven Chloridsekretion Wasser und Elektrolyte stimuliert. Als Anwendungsgebiet wird „Obstipation“ genannt. Die empfohlene orale Dosierung beträgt 20 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag, berechnet als wasserfreies Aloin. Die individuell richtige Tagesdosis ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weichgeformten Stuhl zu erhalten. Gegenanzeigen für die Einnahme sind Darmverschluss, akut-entzündliche Erkrankungen des Darmes, z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Appendizitis; abdominale Schmerzen unbekannter Ursache; Alter unter 12 Jahren sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Als Nebenwirkungen werden in Einzelfällen krampfartige Magen-Darbeschwerden genannt. Bei chronischem Gebrauch bzw. Missbrauch werden als Nebenwirkungen Elektrolytverluste (insbesondere Kaliumverluste), Albuminurie und Hämaturie sowie eine Pigmenteinlagerung in die Darmmukosa (Pseudomelanosis coli) angegeben, die sich nach Absetzen der Droge in der Regel wieder zurückbildet. Der Kaliumverlust kann zu Störungen der Herzfunktion und Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Herzglykosiden, Diuretika und Nebennierenrindensteroiden. Zu den angeführten Wechselwirkungen zählt u. a., dass der bei chronischem Gebrauch mögliche Kaliumverlust die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden verstärken kann.

Bedeutsam ist vor allem eine Bekanntmachung aus dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus dem Jahr 1996 (6), das der Abwehr von Arzneimittelrisiken auf Stufe II des deutschen Stufenplanverfahrens dient. Darin wird die Zulassung von Humanarzneimitteln zur innerlichen Anwendung, welche Drogen, Drogenzubereitungen oder isolierte Inhaltsstoffe der anthranoid-(hydroxyanthracenderivat)haltigen Pflanzengattungen *Andira*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum* oder *Aloe* enthalten, auf eine kurzfristige Anwendung bei

Verstopfung und auf eine individuell möglichst niedrige Dosierung eingeschränkt. Unter anderem darf die maximale tägliche Aufnahmemenge bei mehrtägigem Gebrauch nicht mehr als 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag betragen und die Einnahme ohne ärztlichen Rat nicht über einen längeren Zeitraum als über ein bis zwei Wochen erfolgen. Zur einmaligen Anwendung zur vollständigen Darmentleerung vor Röntgenuntersuchungen oder anderen diagnostischen Untersuchungen soll die maximale Dosierung 150 mg Hydroxyanthracenderivate nicht überschreiten. Als Begründung für die Einschränkungen wurde zusammenfassend angegeben: „Aus ... Untersuchungen an Zellkulturen, Tierversuchen, sowie der o. g. epidemiologischen Studie ergibt sich der begründete Verdacht, dass die in o. a. Arzneimitteln enthaltenen Anthranoid-Wirkstoffe genotoxisch und tumorigen wirken könnten (3, 4, 5, 7–12). Es gilt also, die Patienten vor diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu schützen, die bei länger dauernder Anwendung und/oder hochdosiertem Mehrfachgebrauch auftreten können.“ Außerdem wurde erläutert, dass durch die genannten Einschränkungen auch einer Gewöhnung mit der Folge eines Missbrauchs entgegengewirkt wird. Im Einzelnen wurde weiterhin Folgendes ausgeführt:

„Die obengenannten Arzneimittel enthalten in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren und den verwendeten Ausgangsstoffen aus unterschiedlichen Pflanzengattungen ein hinsichtlich der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung unterschiedliches Spektrum an Anthranoiden, deren Aglyka potentiell genotoxisch bzw. zelltransformierend wirken. So zeigte Aloe-Emodin genotoxische Effekte im AMES-Test an verschiedenen Bakterienstämmen (8, 9, 14), weiterhin in In-vitro-Versuchen mutagene Wirkungen an V79-Zellen und bewirkte – ebenso wie Emodin – die Transformation von C3H/M2-Fibroblasten zum malignen Phänotyp (5, 9, 14). Für Chrysophanol liegen Ergebnisse zur genotoxischen Wirkung an verschiedenen Bakterienstämmen vor. Für Emodin sowie für das nach metabolischer Hydroxylierung entstehende 2-Hydroxyemodin wurden genotoxische Effekte an verschiedenen Bakterienstämmen nachgewiesen, während Untersuchungen an humanen Zell-Testsystemen widersprüchlich verliefen (7). Für Emodin und Drogenzubereitungen aus Rhamnus frangula liegen positive Befunde zur Genotoxizität aus pro- und eukaryotischen In-vitro-Testsystemen vor (genotoxische Effekte im AMES-Test, Induktion von Chromosomenaberrationen und DNA-Reparatur in primären Rattenhepatozyten (9, 10, 13)). Genotoxische Wirkungen an bakteriellen Testsystemen wurden weiterhin für Physcion (4, 9, 14) nachgewiesen. Die vorliegenden positiven Befunde aus verschiedenen Testsystemen zur Genotoxizität der Anthranoide, die Bedeutung der für die genotoxische Wirkung der Anthranoide relevanten Deglykosylierung (z. B. Spaltung durch membranständige Glykosidasen oder durch Enzyme der Darmflora) sowie die Erkenntnisse zur möglichen kanzerogenen Wirkung bei der Anwendung anthranoidhaltiger Arzneimittel sind auch der Fachliteratur zu entnehmen (3, 4, 5, 14). Eine epidemiologische Studie ergab darüber hinaus Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen langdauernder Einnahme anthranoidhaltiger Laxantien und dem Auftreten von Dickdarntumoren (11).“

Auf das vom BfArM durchgeführte Stufenplanverfahren wird auch in der 2016 veröffentlichten Stellungnahme des *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) der *European Medicines Agency* (EMA) „Assessment report on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus“ Bezug genommen (15). Die EMA kommt zu dem Schluss, dass der Gebrauch von Anthranoidhaltigen Laxantien nach den Befunden einiger klinischer Studien mit dem Risiko von kolorektalem Karzinom assoziiert war, während dies aus anderen nicht hervorging. Es würden weitere Studien benötigt, um das Karzinogenitätsrisiko der von *Aloe barbadensis* und *Aloe ferox* abstammenden Aloe (zur Trockne eingedickter Blattsaft) zu klären. In Anbetracht möglicher verbleibender Karzinogenitätsrisiken wird der Gebrauch als Laxans auf eine Woche begrenzt. In der vom HMPC der EMA verabschiedeten „European Union herbal

monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus“ (16) wird angeführt, dass Hydroxyanthracenderivate *in vitro* aber nicht *in vivo* positive Genotoxizitätsbefunde ergeben hätten und in Karzinogenitätsstudien Effekte festgestellt worden sein. Auch in der Monographie wird die Anwendung auf eine Woche begrenzt und es wird eine orale Dosierung von 10 bis 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag, berechnet als Aloin, einmal täglich zur Nacht empfohlen. Weitere Angaben entsprechen weitgehend denen der Monographie der Kommission E (2).

3.1.3.2 Untersuchungen zur Toxikokinetik

Es liegen keine Untersuchungen mit Zubereitungen von Blättern von *Aloe arborescens* zur Toxikokinetik der in ihnen enthaltenen Anthranoide vor. Daten zu systematischen pharmakokinetischen Untersuchungen mit pharmazeutisch genutzten Zubereitungen, wie z. B. Curaçao-Aloe, fehlen gleichfalls. Insgesamt ist die Toxikokinetik von Anthranoiden im Organismus nur unvollständig bekannt (22).

Aufgrund von Untersuchungen mit einzelnen Anthranoiden wird davon ausgegangen, dass aus den von Blättern der *Aloe*-Arten stammenden Zubereitungen im oberen Dünndarm nur die in der Präparation frei vorliegenden Aglyka resorbiert werden, nicht aber die glykosidierten und glykosilierten Verbindungen, die durch den Zuckeranteil hydrophil reagieren und daher von den intestinalen Epithelzellen nicht aufgenommen werden (2, 58, 75). Die 10-Glucosylanthrone Aloin A und Aloin B passieren den oberen Gastrointestinaltrakt ohne Metabolisierung (bezüglich der laxierenden Wirkung quasi als „Prodrug“). Erst im Dickdarm des Menschen werden sie durch bakterielle Enzyme unter Abspaltung von Glucose zu Aloeemodinanthon abgebaut, dem laxierenden Metaboliten (2, 15, 22, 58). Neben Aloeemodinanthon wurde auch Aloeemodindianthon gefunden (54). Studien verschiedener Autoren ergaben, dass der enzymatische Abbau auf die Aktivität von *Eubacterium* BAR zurückgeht (z. B. 52, 53, 54). Hattori et al. (1988) zeigten, dass die enzymatische Aktivität in der Fäkalflora des Menschen deutlich höher war als in der von Ratten und die enzymatische Aktivität in der Fäkalflora von Mäusen nicht nachweisbar war (54). Aus Versuchen an Wistar-Ratten ist bekannt, dass Aloin nach oraler Verabreichung (in destilliertem Wasser gelöst, 20 mg Aloin pro Liter (l)) in einer Dosis von 100 mg pro kg Körpergewicht nur in geringem Umfang im Plasma gefunden wurde. 30 Minuten nach der Verabreichung war Aloin in einer Konzentration von 0,092 Mikrogramm (μg) pro Milliliter (ml) nachweisbar; die maximale Konzentration von 0,34 μg pro ml wurde nach 90 Minuten gemessen.

Von einer unveröffentlichten Humanstudie wird berichtet, dass nach siebentägiger oraler Verabreichung von Kap-Aloe in Tagesdosen, die äquivalent zu 16,4 mg Hydroxyanthracenderivaten waren, Aloeemodin nur sporadisch im Plasma entdeckt wurde, wobei die maximale Konzentration unterhalb von 2 Nanogramm (ng) pro ml lag. In derselben Studie wurde aber nach einmaliger *Aloe*-Verabreichung der Metabolit Rhein, der durch Oxidation von Aloeemodin entsteht, in Konzentrationen im Bereich von 6-28 ng pro ml nachgewiesen (c_{max} : 13,5 ng pro ml (Median), t_{max} : 16 h (Median)). Es gab während der siebentägigen Versuchsdauer keine Hinweise auf eine Akkumulation von Rhein. Stolk und Hoogtanders (1988) fanden in einer Studie an 6 Probanden nach einmaliger Gabe von Aloe (eingedickter Blattsaft, keine Angabe der Spezies der Stammpflanze), Aloeemodin im Urin (59).

Es wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass nicht glykosidisch oder glycosylisch gebundene Anthrone und Anthrachinone, die durch Oxidation aus ersteren gebildet werden, im Dünndarm resorbiert werden (45, 55). Aufgrund von Humandaten ist bekannt, dass

systemisch resorbierte Anthranoide in der Leber zum Teil glukuronidiert und mit dem Urin oder mit der Galle in den Darmtrakt ausgeschieden werden. Im Kolon werden nach enzymatischer Spaltung wieder die Anthranoide freigesetzt. Teilweise werden die Anthranoide als Rhein ausgeschieden (57, 58, 50, 45).

Für Aloin A und Aloin B liegen keine Daten zur Plazentagängigkeit und zum Übergang in die Muttermilch vor. Lediglich zu dem Metaboliten Rhein ist bekannt, dass er in die Muttermilch übergeht. Die Plazentagängigkeit von Rhein war im Tierexperiment äußerst gering (2, 50).

Es wird in Betracht gezogen, dass Aloeemodin, zu dem positive Genotoxizitätsbefunde vorliegen, für die Tumore, die im Tierexperiment nach Verabreichung eines Extraktes ganzer Blätter von *Aloe barbadensis* beobachtet wurden, verantwortlich sein könnte (55).

3.1.3.3 Toxikologische Untersuchungen

3.1.3.3.1 Akute Toxizität

Es liegen keine Daten mit Nahrungsergänzungsmitteln, die Zubereitungen von Blättern der *Aloe arborescens* enthalten vor.

3.1.3.3.1.1 *Aloe arborescens*

Bastian et al. (2013) berichten, dass Untersuchungen zur akuten Toxizität für ein in osteuropäischen Ländern eingesetztes Arzneimittel, das einen wässrigen Extrakt aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* darstellt (DER: 1:4; 38,4 g/100ml), eine LD₅₀ von >15,000 mg pro kg Körpergewicht⁶ ergeben haben (76).

3.1.3.3.1.2 *Aloe barbadensis*

Shah et al. (1989) untersuchte die akute Toxizität eines ethanolischen Extraktes von Blättern von *Aloe barbadensis* an männlichen Swiss albino Mäusen (65). Dabei wurde der Extrakt in Dosen von 500 mg pro kg Körpergewicht, 1 Gramm (g) pro kg Körpergewicht, und 3 g pro kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Behandlung verursachte während der 24stündigen Beobachtungszeit keine Zeichen einer akuten Toxizität, abgesehen von einer verminderten zentralnervösen Aktivität bei den Mäusen, die die höchste Dosis. erhielten (65).

Lagarto Parra et al. (2001) verabreichten einen Fluidextrakt, der aus einem Gewichtsteil getrockneter, zerkleinerter *Aloe barbadensis*- Blätter mit drei Gewichtsteilen Methanol hergestellt worden war, oral an Swiss albino-Mäuse und ermittelte für den Extrakt eine LD₅₀ von 120,65 mg pro kg Körpergewicht. Dabei erfolgte die Bewertung der Mortalität 24 Stunden nach der Behandlung (49).

3.1.3.3.1.3 Aloin

Die LD₅₀ von Aloin bei intravenöser Gabe an Mäuse soll 200 mg pro kg Körpergewicht betragen (20).

⁶In der in englischer Sprache abgefassten Veröffentlichung fand sich die Angabe „a LD₅₀ >15.000 mg/kg has been determined“, was 15 mg pro kg Körpergewicht entspräche. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Wirklichkeit eine LD₅₀ von >15 000 mg pro kg Körpergewicht gemeint war.

3.1.3.3.2 Genotoxizitätsprüfung *in vitro* und *in vivo*; weitere *in-vitro*-Tests

Es liegen keine Daten zur Genotoxizitätsprüfung mit Zubereitungen von Blättern der *Aloe arborescens* vor.

3.1.3.3.2.1 *Aloe barbadensis* (und *Aloe ferox*)

Untersuchungen zu einer möglichen genotoxischen Wirkung von definierten Zubereitungen aus Blättern von *Aloe barbadensis* wurden im Rahmen des NTP durchgeführt. Hierbei wurden die im Abschnitt 3.1.1.4 bereits erwähnten Zubereitungen aus Blättern von *Aloe barbadensis* „*Aloe-vera*-Gel-Extrakt“, „Nichtentfärbter *Aloe*-Ganzblattextrakt“ und „Entfärbter *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ mit negativen Resultaten mit und ohne metabolische Aktivierung an verschiedenen Stämmen von *Salmonella typhimurium* und an *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* getestet (45).

Morimoto et al. untersuchten einen methanolischen und einen wässrigen Extrakt einer *Aloe* (eingedickter Blattsaft), die von *Aloe ferox* Mill. abstammte, mit negativen Resultaten im Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung. Im Rec-Assay mit *Bacillus subtilis* ohne metabolische Aktivierung wurde mit dem wässrigen, nicht aber mit dem methanolischen Extrakt ein positives Resultat erzielt (73).

3.1.3.3.2.2 Aloin

Aloin ergab im Ames-Test an *Salmonella typhimurium* TA1535, TA100, TA1537, TA1538 und TA98 mit und ohne metabolische Aktivierung durch S9-Mix einen negativen Befund (72, 78).

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass aus Aloin A und B nach oxidativer Spaltung Aloeemodin entstehen kann, das positive Befunde bei der Genotoxizitätstestung ergibt (20).

3.1.3.3.2.3 Aloeemodin

In vitro-Studien

Aloeemodin zeigte im Ames-Test an verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen genotoxische Wirkungen: Alle Prüfungen an *Salmonella typhimurium* TA 1537 ohne S9-Mix führten zu einem positiven Resultat. Dies weist auf ein Potenzial von Aloeemodin als direkt wirksames Frameshift-Mutagen und somit auf eine mögliche Wirkung als interkalierendes Agens hin. Von der Testung an TA1538 und TA98 (mit und ohne S9-Mix) berichten einige Autoren über positive, andere über negative Befunde (8, 9, 14, 72, 77-79).

Von den Testungen an Säugerzellen mit Aloeemodin im V79-HGPRT-Test werden sowohl positive als auch negative Resultate berichtet (9, 77, 79). In CHO-Zellen induzierte Aloeemodin Chromosomenaberrationen in Gegenwart von S9-Mix (79). Müller et al. (1996) konnten zeigen, dass Aloeemodin als interkalierendes Agens, die Interaktion zwischen Topoisomerase II und DNA hemmt und TK-Mutationen sowie dosisabhängig die Bildung von Mikronuklei in Maus-Lymphoma Zellen L5178Y auslöst (80). Im Comet-Test erhöhte Aloeemodin die Fraktion der DNA, die sich in den „Kometenschweif“ fand (80).

Ein UDS-Test in primären Ratten-Hepatozyten ergab ein positives Resultat (9, 79).

In Experimenten mit SW 480 kolorektalen Karzinomzellen stimulierten Rhein (18 µM) und Aloeemodin (0,7 µM) die Aufnahme von 5-Bromo-2'-desoxyuridin pro 10⁶ Zellen um 37 bzw. 50 % (64).

Die Behandlung von primären Ratten-Hepatozyten mit Aloeemodin, Chrysophanol und Rhein führte zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung der DNA-Synthese, was als Anzeichen für eine mögliche tumorpromovierende Aktivität gedeutet wird (82).

In weiteren *in vitro*-Experimenten führte Aloeemodin zur Transformation von C3H/M2-Fibroblasten zum malignen Phänotyp (9).

In vivo-Studien

Heidemann et al. (1996) berichten über negative Ergebnisse eines Felflecken-Tests an weiblichen NMRI-Mäusen, die mit männlichen DBA-Mäusen verpaart worden waren (Behandlung mit 200 und 2.000 mg pro kg Körpergewicht am Tag 9 der Gestation) (77). Negative Resultate liegen auch aus einem Mikronukleus-Test an NMRI-Mäusen (Behandlung mit 1500 mg pro kg Körpergewicht) und einem Chromosomen-Aberrations-Test an Wistar-Ratten (Behandlung mit 2000 mg pro kg Körpergewicht) vor (77).

Ein *in vivo*-UDS-Test an Wistar-Ratten (Behandlung mit 100 und 1000 mg pro kg Körpergewicht) führte zu einem negativen Resultat (77).

Nesslany et al. (2009) (84) beobachteten in einem *in vivo* Comet-Assay im Zeitraum zwischen 3 und 6 Stunden nach oraler Verabreichung von Aloeemodin in zweifachen Dosen von 500, 1.000 und 2.000 mg pro kg Körpergewicht primäre DNA-Schäden in den isolierten Nieren- und Kolonzellen von männlichen OF1-Mäusen. Die Autoren interpretieren dies als klaren Hinweis auf die genotoxische Wirkung von Aloeemodin.

3.1.3.3.2.4 Zusammenfassende Bewertung zur Genotoxizitätstestung

Die Datenlage zur Genotoxizität von Ganzblattzubereitungen von Pflanzen der Gattung *Aloe* und den in ihnen in unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Zusammensetzung enthaltenen Anthranoiden, insbesondere zu Aloin, ist begrenzt. Aloin wurde lediglich im Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung getestet, zeigte unter diesen Bedingungen aber ein negatives Resultat. Umfangreichere Befunde liegen lediglich zu dem freien Anthrachinon Aloeemodin vor, dessen Genotoxizitätsprüfung *in vitro* an Bakterien und Säugerzellen weitgehend positiv und *in vivo* an Nieren- und Kolonzellen von Mäusen positiv ausfiel. Die *in vitro*-Befunde deuten darauf hin, dass Aloeemodin, ein Frameshift-Mutagen ist und interkalierend wirkt. Dies wurde auch für andere verwandte Anthranoide festgestellt, bei denen als Strukturvoraussetzung für eine genotoxische Wirkung das Vorhandensein einer Chinonstruktur und der Dihydroxy-Gruppierung angesehen wird (11). Koch und Kraus (1991) (75) schlagen als Mechanismus die Entstehung eines Carbeniumions an der CH₂OH-Gruppe des Aloeemodins unter protonenkatalysierter Wasserabspaltung vor. Das Carbeniumion wird als das zur Adduktbildung mit DNA oder RNA befähigte elektrophile Agens betrachtet. Die Autoren führen die negativen Ergebnisse der Prüfung von Aloin im Ames-Test darauf zurück, dass die glykosylische Bindung des Aloins sich durch das zugesetzte metabolische System nicht spalten ließ. Nach Angaben in der pharmazeutischen Literatur schwankt der Gehalt an Aloeemodin in Aloe-Drogen, soll aber kaum über 0,5 % liegen (20). Als problematisch, aber bisher ungenügend untersucht, wird ein möglicher Anstieg des Gehaltes der freien 1,8-Dihydroxyanthrachinone, wie Aloeemodin, während der Herstellung von aloehaltigen Zubereitungen und der Lagerung von vor allem flüssigen aloehaltigen Präparaten angesehen (20). Ungeklärt ist ebenfalls, in welchem Ausmaß die freien 1,8-Dihydroxyanthrachinone als Stoffwechselprodukte im menschlichen Organismus auftreten.

Es wird in Betracht gezogen, dass Aloeemodin, in Anbetracht der positiven Genotoxizitätsbefunde, für die Tumore, die im Tierexperiment nach Verabreichung eines Extraktes ganzer Blätter von *Aloe barbadensis* beobachtet wurden (vgl. 3.1.3.3.3.2), verantwortlich sein könnte (55).

Die chemische Zusammensetzung von Ganzblattzubereitungen von Pflanzen der Gattung *Aloe* variiert in Abhängigkeit von zahlreichen Parametern, insbesondere von der Art des verwendeten Ausgangsmaterials und der Herstellungsmethodik. Daher kann die Beurteilung der möglichen Genotoxizität dieser Zubereitungen nur für jedes einzelne Produkt bzw. standardisierte Zubereitungen auf der Basis entsprechender Testbefunde individuell erfolgen. Zubereitungen aus ganzen Blättern der Pflanze *Aloe arborescens* sind chemisch ungenügend und bezüglich ihrer genotoxischen Wirkung gar nicht charakterisiert, sodass eine gesicherte Aussage zu ihrer möglichen Genotoxizität nicht erfolgen kann.

3.1.3.3.3 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es liegen keine Daten zu Untersuchungen mit Nahrungsergänzungsmitteln aus Zubereitungen ganzer Blätter der Pflanze *Aloe arborescens* vor.

3.1.3.3.3.1 *Aloe arborescens*

Shimpo et al. (2001) (25) untersuchten an männlichen F344-Ratten in Gruppen mit je 6-10 Tieren, ob durch die Verabreichung von 1,0 % oder 5,0 % von gefriergetrockneten Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) für 5 Wochen mit dem Futter die Bildung von ACF (Aberrant crypt foci; sie gelten als präneoplastische Läsionen) im Kolorektum und der Leber, die durch s.c.-Injektion von Azoxymethan induziert wurden, beeinflusst werden kann. Es wurden nicht autoklavierte und autoklavierte Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* eingesetzt, deren Gehalte an Aloenin 17,4 bzw. 16,7, an Aloin A 8,4 bzw. 8,2, an Aloin B 7,0 bzw. 7,1 und an Aloeemodin 0,012 bzw. 0,023 mg pro g Trockengewicht betrug. Die Autoren wiesen darauf hin, dass sich der Aloeemodingehalt durch das 15-minütige Autoklavieren bei 121° C verdoppelt hatte. Die Aufnahme an Aloin für die 1 %-ige Zubereitung betrug 15,4 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und für die 5 %-ige 81,6–84,2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Bei den Ratten, die die Zubereitungen (1,0 % oder 5,0 %) erhalten hatten, war die Anzahl an ACF signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Tieren, die nur mit Azoxymethan und der Vehikelkontrolle behandelt worden waren. Aus den Ergebnissen der Studie schließen die Autoren auf einen möglichen chemopräventiven Effekt der Zubereitungen im Hinblick auf eine Krebsentstehung im Kolon im Initialstadium (25).

Die gleiche Autorengruppe (28) untersuchte an männlichen F344-Ratten in Gruppen mit je 26–27 Tieren, ob durch die Verabreichung von 0,2 % oder 1 % von gefriergetrockneten Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) für 28 Wochen mit dem Futter die Bildung von Adenokarzinomen im gesamten Intestinaltrakt, die durch s.c.-Injektion von Azoxymethan induziert wurde, beeinflusst werden kann. Die Verabreichung von 0,2 % der Zubereitung mit dem Futter entsprach einer Dosis von 0,12 g der Zubereitung pro kg Körpergewicht pro Tag, wobei die Aloin-Aufnahme 2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag betrug. Die Verabreichung von 1 % der Zubereitung mit dem Futter entsprach einer Dosis von 0,63 g der Zubereitung pro kg Körpergewicht pro Tag und einer Aloin-Zufuhr von 10,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Die mit dem Zusatz von 0,2 % und 1 % der Zubereitung behandelten Tiere wiesen bezüglich des Auftretens unterschiedlicher Tumore im Vergleich zu den nur mit Azoxymethan und der Vehikelkontrolle behandelten

Tieren keine signifikanten Veränderungen auf. Es wurde aber eine starke Tendenz zu einer verminderten Inzidenz an kolorektalen Adenokarzinomen bei den mit 0,2 % der Zubereitung behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe gesehen ($p = 0,056$). Auch wiesen die mit 0,2 % der Zubereitung behandelten Ratten ein signifikant niedrigeres Auftreten von Adenokarzinomen im gesamten Intestinaltrakt auf (28). In einem weiteren Versuch erhielten F344-Ratten für 35 Wochen Futter mit oder ohne den Zusatz von 1 % der o. g. gefriergetrockneten Ganzblattzubereitungen (je 12 Tiere pro Gruppe). Die Verabreichung von 1 % der Zubereitung mit dem Futter entsprach einer Dosis von 0,58 g der Zubereitung pro kg Körpergewicht pro Tag, wobei die Aloin-Aufnahme 9,7 mg pro kg Körpergewicht pro Tag betrug. Die Ratten dieser Gruppe wiesen eine höhere mittlere Hämoglobin-Konzentration der roten Blutkörperchen und eine verminderte Serumkonzentration an C-reaktivem Protein auf, unterschieden sich aber bezüglich anderer hämatologischer Werte und der Organbefunde nicht von den Kontrolltieren (28).

Matsuda et al. (2008) (61) untersuchten in einer einjährigen Fütterungsstudie die chronische Toxizität der gepulverten Blätter (keine Angabe, ob frische oder getrocknete Blätter verwendet wurden) von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) an Wistar Hannover-Ratten (insgesamt 42 männliche und 44 weibliche Tiere). Dazu wurde das Blattpulver dem gepulverten Futter in Konzentrationen von 0, 0,16, 0,8 und 4,0 % (gemäß Angaben der Autoren⁷ entsprechend 0, 87,7, 431,4 bzw. 2212,2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei männlichen und 0, 109,7, 540,6 bzw. 2681,4 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei weiblichen Tieren) zugesetzt. Anschließend wurde das Futter pelletiert. Das Blattpulver enthielt ursprünglich 0,83 % Aloin und 1,91 % Aloenin. In dem Futter, das 0,16, 0,8 und 4,0 % an Blattpulver enthielt, betrugen die gemessenen Aloingehalte 0,0009, 0,0039 bzw. 0,0179 % und die Aloeningehalte 0,0022, 0,0133 bzw. 0,0663 %. Angaben zu dem Gehalt des Futters an Aloeemodin finden sich nicht. Während der einjährigen Behandlungszeit traten keine Todesfälle auf. In der Höchstdosisgruppe wurde bei den Tieren beider Geschlechter Diarrhö einhergehend mit einer Reduktion des Körpergewichtes beobachtet. Bezüglich der hämatologischen Parameter trat bei den Männchen der 4,0 %-Gruppe eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen und bei den Weibchen der 4,0 %- und 0,8 %-Gruppe eine Erniedrigung des Hämoglobinwertes auf. Die relativen Nierengewichte waren bei den Weibchen der 4,0 %-Gruppe erhöht und die relativen Herz- und Gehirngewichte bei den Weibchen der 4,0 %- und 0,8 %-Gruppe erniedrigt. Histopathologisch zeigten Tiere beiderlei Geschlechtes der 4,0 %-Gruppe massive Sinusdilataion der ileozökalen Lymphknoten und eine gelbliche Pigmentierung der ileozökalen Lymphknoten und der renalen Tubuli. In den mesenterischen Lymphknoten der weiblichen Tiere der 4 %-Gruppe wurde eine Sinusdilataion mit signifikant höherer Häufigkeit als in der Kontrollgruppe festgestellt. Die Autoren schließen, dass der NOAEL (no observed adverse effect level) für die gepulverten Blätter von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger ihrer Konzentration von 0,16 % im Futter (entsprechend einer Konzentration von 0,0009 % an Aloin im Futter) zuzuordnen ist, äquivalent zu 87,7 und 109,7 mg Blattpulver pro kg Körpergewicht pro Tag bzw. 0,49 und 0,62 mg Aloin pro kg Körpergewicht pro Tag bei männlichen bzw. weiblichen Tieren (61).

In einer Folgestudie wurde von derselben Arbeitsgruppe (60) die Langzeittoxizität und Kanzerogenität der gepulverten Blätter (keine Angabe, ob frische oder getrocknete Blätter verwendet wurden) von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) bei zweijähriger Verabreichung mit dem Futter an Wistar Hannover-Ratten (insgesamt 156 männliche und 162 weibliche Tiere) untersucht. Dazu wurde das Blattpulver dem gepulverten

⁷ In der Publikation von Matsuda et al. (2008) (61) werden bei den Angaben der Konzentrationen der Blattzubereitung im Futter für die gleichen Zahlenwerte als Einheit teilweise mg pro kg Körpergewicht pro Tag und teilweise g pro kg Körpergewicht pro Tag angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei letzterem um einen Irrtum handelt.

Futter in Konzentrationen von 0, 0,8 und 4,0 % zugesetzt. Anschließend wurde das Futter pelletiert. Das Blattpulver enthielt originär 0,83 % Aloin und 1,91 % Aloenin. Nach Angaben der Autoren⁸ wurden in dem Futter, das 0,8 und 4,0 % an Blattpulver enthielt, Aloingehalte von 0,0009 bzw. 0,0179 % und Aloeningehalte von 0,0022 bzw. 0,0663 % gemessen. Angaben zu dem Gehalt des Futters an Aloeemodin finden sich nicht. In der Höchstdosisgruppe wurde Diarrhö bzw. weicher Stuhl vergesellschaftet mit einer Reduktion des Körpergewichtes bei den Tieren beider Geschlechter mit stärkerer Ausprägung bei den Männchen beobachtet. Keine der Gruppen zeigte Abweichungen bezüglich der Futteraufnahme. Die Überlebensrate war bei den Weibchen der 4,0 %-Gruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren nach 2 Jahren signifikant erhöht. Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchungen zeigten eine Erhöhung der Anzahl der roten Blutkörperchen, des Hämoglobins und des Albumins bei den Männchen der 4,0 %-Gruppe – Effekte, die die Autoren als mögliche Folge der Diarrhö ansehen. Histopathologisch zeigten die Tiere der 4,0 %-Gruppe beiderlei Geschlechtes eine gelbliche Pigmentierung der ileozökalen Lymphknoten und der renalen Tubuli. Eine massive Sinusdilatation in den mesenterischen Lymphknoten wurde bei Männchen und Weibchen der 4,0 %-Gruppe und den Männchen der 0,8 %-Gruppe mit signifikant höherer Häufigkeit als in der Kontrollgruppe gesehen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde bei den Männchen der 4,0 %-Gruppe, nicht aber bei denen der 0,8 %- Gruppe, eine signifikante Erhöhung der Inzidenz der Adenome und Adenokarzinome im Blinddarm, Kolon und Rektum festgestellt. Auch bei den Weibchen der 4,0 %-Gruppe, nicht aber bei denen der 0,8 %- oder der Kontrollgruppe, wurden Kolonadenome beobachtet. Bei den Männchen der 0,8 und 4,0 %-Gruppe und den Weibchen der 4,0 %-Gruppe trat auch eine Verdickung des Kolonepithels mit signifikant erhöhter Inzidenz auf. Konzentrationen des Blattpulvers von 0,8 und 4,0 % im Futter entsprechen Konzentrationen an Aloin von 0,0039 bzw. 0,0179 % im Futter und Aufnahmen des Blattpulvers von 374,5 bzw. 2073,9 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei männlichen und 462,9 bzw. 2509,6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei weiblichen Tieren und Aloinzufuhren von 1,8 bzw. 9,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei männlichen und 2,3 bzw. 11,2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei weiblichen Tieren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die geprüfte Pflanz Zubereitung *„im Rahmen einer zweijährigen Studie an Ratten bei einer hohen Dosierung von 4 % im Dickdarm ein zweifelhaftes kanzerogenes Potential (equivocal carcinogenic potential) aufweist... Sie ist bei nicht-toxischen Dosierungshöhen nicht kanzerogen, wie die frühere Ein-Jahres-Studie zur chronischen Toxizität gezeigt hat (Matsuda u.a. 2007). Das kanzerogene Potential im Dickdarm bei der hohen Dosierung von 4 % wird wahrscheinlich durch eine Reizung des Darmtrakts in Folge von Diarrhoe verursacht.“*

3.1.3.3.2 *Aloe barbadensis*

90-Tage-Test

Shah et al. (1989) verabreichten 20 männlichen Swiss albino-Mäusen 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag eines ethanolischen Extraktes von Blättern von *Aloe barbadensis* pro kg Körpergewicht über 3 Monate mit dem Trinkwasser (65). Die Kontrollgruppe erhielt destilliertes Wasser. Die Behandlung hatte weder Effekte auf das Körpergewicht noch auf die Organgewichte. 20 % der Tiere zeigten eine Alopezie im Genitalbereich und Degeneration und Putrifikation an den Geschlechtsorganen. Die Mortalitätsrate in der Behandlungsgruppe betrug 30 % und war signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrolltieren. Bei den

⁸ In der Publikation von Yokohira et al. (2008) (60) werden für das Futter mit 0,8 % der Blattzubereitung die Gehalte an Aloin und Aloenin genannt, die in der Publikation von Matsuda et al. (2008) (61) dem Futter mit 0,16 % der Blattzubereitung zugeordnet werden. Es wird von einem Irrtum in der Publikation von Yokohira et al. (2008) (60) ausgegangen. Die Gehalte an Aloin und Aloenin für das Futter mit 0,8 % der Blattzubereitung müssten demnach 0,0039 bzw. 0,0133 % betragen. Diese Werte werden bei folgenden Berechnungen zugrunde gelegt.

behandelten Tieren wurden als weitere signifikante Veränderungen eine erniedrigte Erythrozytenzahl und Dysfunktion der Spermien festgestellt (65).

NTP-Studien mit „Nichtentfärbtem *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“

Im Rahmen des NTP wurden definierte Zubereitungen aus Blättern von *Aloe barbadensis* geprüft, von denen für die hier durchzuführende Bewertung nur die Untersuchungen mit dem „Nichtentfärbten *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ relevant sind. Auf die 14-tägigen Studien an Ratten und Mäusen, die mit den im Abschnitt 3.1.1.4 bereits erwähnten Zubereitungen „*Aloe-vera*-Gel-Extrakt“ und „Nichtentfärbter *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ durchgeführt wurden, wird hier nicht eingegangen (45).

Der in den NTP-Studien untersuchte „Nichtentfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ wurde hergestellt, indem ganze, reife, frische Blätter von *Aloe barbadensis* Miller (Synonym: *Aloe vera*) gemahlen wurden. Die erhaltene Suspension wurde zur Verminderung der Viskosität mit Cellulase (23 mg pro l) behandelt. Die Zubereitung wurde durch Gammabestahlung antibakteriell behandelt und gefriergetrocknet. Die Homogenität der in den Studien eingesetzten Chargen der Zubereitung wurde durch Bestimmungen der Gehalte an Äpfelsäure und Aloin A überprüft (45, 62).

14-tägige Studien mit Ratten und Mäusen (45)

F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäuse erhielten den „Nichtentfärbten *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 %, 0,5 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 % oder 3,0 % (w/w) (je 4 Männchen und 4 Weibchen pro Gruppe) für 14 Tage. Der Aloin A-Gehalt der getesteten Zubereitung lag zwischen 14,1 und 15,9 mg pro g. Alle Tiere überlebten bis zum Versuchsende.

Die mit 3,0 % der Ganzblatt-Zubereitung behandelten Ratten zeigten bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant niedrigere Körper- und Organgewichte, erhöhte Leukozyten- und Erythrozytenzahlen, einen Anstieg des Hämatokritwertes sowie eine verkürzte Passagezeit im Gastrointestinaltrakt. Außerdem wurden ein signifikant niedriger Wasserkonsum bei den weiblichen und ein signifikant niedriger Futterverbrauch bei den männlichen Ratten festgestellt.

In dem Versuch an Mäusen zeigten die Weibchen der 2,0 %-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollweibchen einen signifikant höheren Wasserkonsum. Bei anderen Parametern ergaben sich für die behandelten Mäuse ähnliche Werte wie bei der Kontrollgruppe.

13-wöchige Studien mit Ratten und Mäusen (45, 62)

F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäuse wurde der „Nichtentfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 %, 1,0 %, 2,0 %, oder 3,0 % (w/w) (je 12 Männchen und 12 Weibchen pro Gruppe) für 13 Wochen verabreicht. Der Aloin A-Gehalt der getesteten Zubereitung lag zwischen 12,56 und 14,40 mg pro g. Die durchschnittlichen Tagesdosen für den „Nichtentfärbten *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ in der niedrigen, mittleren und hohen Dosisgruppe im Verlauf der Studie betragen 1,1, 2,7 und 3,8 g pro kg Körpergewicht pro Tag für männliche Ratten, 1,3, 4,0 und 3,2 g pro kg Körpergewicht pro Tag für weibliche Ratten, 3,7, 7,3 und 9,1 g pro kg Körpergewicht pro Tag für männliche Mäuse und 3,7, 7,6 und 9,5 g pro kg Körpergewicht pro Tag für weibliche Mäuse.

Während bei den Ratten 2 Männchen und 4 Weibchen der 2,0 %-Gruppe sowie 5 Männchen und 8 Weibchen der 3,0 %-Gruppe starben bzw. moribund waren und entfernt wurden, überlebten alle Mäuse bis zum Versuchsende. Auffällig war insbesondere, dass bei den behandelten Tieren beider Spezies eine Hyperplasie der Becherzellen im Blinddarm

(Caecum), Kolon und Mastdarm (Rektum) gefunden wurde. Dies war der Anlass für die Durchführung von Zweijahresstudien mit dem Extrakt (siehe unten). Die mit der Ganzblatt-Zubereitung behandelten Ratten zeigten außerdem bei beiden Geschlechtern im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant niedrigere Körpergewichte (3,0 %-Gruppe) und Organgewichte (2,0 %- und 3,0 %-Gruppe), höhere Leukozyten- und Erythrozytenzahlen, sowie eine verkürzte Passagezeit im Gastrointestinaltrakt. Außerdem wurde bei den männlichen Ratten ein doppelt so hoher Wasserkonsum wie bei den Kontrollen festgestellt.

In dem Versuch an Mäusen zeigten die behandelten Weibchen im Vergleich zu den Kontrolltieren einen signifikant höheren Wasserkonsum.

Zweijahresstudie mit Ratten (45, 62)

F344/N-Ratten wurde der „Nichtentfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 %, 0,5 %, 1,0 %, oder 1,5 % (w/w) (je 48 Männchen und 48 Weibchen pro Gruppe) für 104 Wochen verabreicht, entsprechend einer Zufuhr der Zubereitung in durchschnittlichen Dosen von ungefähr 0, 0,2, 0,6 oder 1,1 g pro kg Körpergewicht pro Tag für männliche Ratten und 0, 0,3, 0,7 oder 1,3 g pro kg Körpergewicht pro Tag für weibliche Ratten. Der durchschnittliche Aloin A-Gehalt der getesteten Zubereitung war 6,40 mg pro g. Für die Zweijahresstudien wurde auch der Gehalt an Aloeemodin in der Ganzblattzubereitung geprüft. Er lag durchschnittlich bei 71 µg pro g. Basierend auf den Werten für die durchschnittliche Trinkwasseraufnahme wurden die täglichen Zufuhren an Aloin A und Aloeemodin für die Gruppen mit niedriger, mittlerer oder hoher Dosierung des Ganzblattextraktes berechnet. Sie betragen für Aloin A 1,3, 3,8 und 7,0 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Männchen und 1,9, 4,5 und 8,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Weibchen bzw. für Aloeemodin 14,2, 42,6 und 78,1 µg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Männchen und 21,3, 49,7 und 92,3 µg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Weibchen.

Bei den Weibchen der 1,5 %-Gruppe wurde, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine reduzierte Überlebensrate festgestellt. Auffällig war vor allem, dass die mit dem Ganzblattextrakt behandelten Ratten im Vergleich zu den Kontrolltieren erhöhte Inzidenzen an neoplastischen und nicht-neoplastischen Veränderungen zeigten, die vornehmlich im Dickdarm auftraten. Im Einzelnen war das Auftreten von Adenomen und Karzinomen in den Bereichen, in denen das Ileum in den Blinddarm und der Blinddarm in das Kolon übergeht (ileozökale und kolonzökale Regionen), im Blinddarm, im Colon ascendens und im Colon transversum in der 1 %- und 1,5 %-Gruppe bei weiblichen und männlichen Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Bezüglich der nicht-neoplastischen Veränderungen wurde bei den behandelten weiblichen und männlichen Ratten, verglichen mit den Kontrolltieren, eine signifikant höhere Inzidenz von Hyperplasien der Mukosa im proximalen Kolon, im Blinddarm, im Colon ascendens, im Colon transversum, im Colon descendens, im Jejunum und im Drüsenmagen beobachtet. Außerdem traten bei Tieren der 1,0 %- und 1,5 %-Gruppe beiderlei Geschlechts vermehrt degenerative Veränderungen der mesenterischen Lymphknoten und eine Dilatation des Blinddarms im Vergleich zu den Kontrolltieren auf.

Zweijahresstudie mit Mäusen (45, 62)

B6C3F1-Mäuse wurde der „Nichtentfärbte *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“ mit dem Trinkwasser in Konzentrationen von 0 %, 1,0 %, 2,0 %, oder 3,0 % (w/w) (je 48 Männchen und 48 Weibchen pro Gruppe) für 104 Wochen verabreicht, entsprechend einer Zufuhr der Zubereitung in durchschnittlichen Dosen von ungefähr 0, 2,9, 7,0 oder 11,8 g pro kg Körpergewicht pro Tag für männliche Mäuse und 0, 2,2, 6,3 oder 11,8 g pro kg Körpergewicht pro Tag für weibliche Mäuse. Der durchschnittliche Aloin A-Gehalt des

Ganzblattextraktes betrug 6,40 mg pro g, sein durchschnittlicher Gehalt an Aloemodin lag bei 71 µg pro g. Basierend auf den Werten für die durchschnittliche Trinkwasseraufnahme wurden die täglichen Zufuhren an Aloin A und Aloemodin für die Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosierung des Ganzblattextraktes berechnet. Sie betragen für Aloin A ungefähr 18,6, 44,8 und 75,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Männchen und 14,1, 40,3 und 75,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Weibchen bzw. für Aloemodin ungefähr 205,9, 497,0 und 837,8 µg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Männchen sowie 156,2, 447,3 und 837,8 µg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Weibchen.

Die Überlebensraten bei den exponierten Tieren, die eine Polydipsie zeigten, waren ähnlich wie bei den Kontrollen. Bemerkenswert ist, dass, anders als bei der zweijährigen Ratten-Studie, die Behandlung mit dem Ganzblattextrakt nicht mit einem vermehrten Auftreten von Neoplasien im Dickdarm im Vergleich zu den Kontrollen assoziiert war. Bezüglich der nicht-neoplastischen Veränderungen wurde bei den behandelten weiblichen und männlichen Mäusen, verglichen mit den Kontrolltieren, eine signifikant erhöhte Inzidenz von Becherzell-Hyperplasien im Colon ascendens, im Colon transversum und im Colon descendens sowie von epithelialen Hyperplasien im Drüsenmagen beobachtet. Außerdem traten bei den männlichen Tieren zelluläre Infiltration an den mesenterischen Lymphknoten und hyaline degenerative Veränderungen an der Nase auf.

Bewertungen der Ergebnisse im Rahmen des NTP (45)

Für die Bedingungen der Zweijahresstudien wurde folgendes festgestellt:

„Auf Grund von erhöhtem Vorkommen von Adenomen und Karzinomen im Dickdarm bestehen klare Hinweise auf eine kanzerogene Aktivität (carcinogenic activity) des Nichtentfärbten Ganzblattextrakts der Aloe vera bei männlichen und weiblichen F344/N-Ratten.“*

- *„Es gibt keine Hinweise auf kanzerogene Aktivität bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen, die gegenüber 1 %, 2 % oder 3 % (wt/wt) Nichtentfärbten Aloe-vera-Ganzblattextrakt im Trinkwasser exponiert waren.“*
- *„Eine Exposition gegenüber Nichtentfärbtem Aloe-vera-Ganzblattextrakt führte zu vermehrten Fällen von nicht-neoplastischen Läsionen im Dickdarm männlicher und weiblicher Ratten und Mäuse, im Dünndarm männlicher und weiblicher Ratten, im Magen männlicher und weiblicher Ratten und weiblicher Mäuse, im Mesenterial-Lymphknoten männlicher und weiblicher Ratten und männlicher Mäuse und in Nasen männlicher Mäuse.“*

3.1.3.3.3 Aloin

Siegers et al. (1993) (63) untersuchten an männlichen NMRI-Mäusen in Gruppen mit je 20 Tieren, ob durch die Verabreichung von 0,03 % Aloin oder 0,03 % Sennoside mit dem Futter (die Konzentration von 0,03 % im Futter entspricht einer Dosis von 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) für 20 Wochen die Rate an Kolorektaltumoren, die durch s.c.-Injektion von Dimethylhydrazin induziert wurden, beeinflusst werden kann. Weder die Behandlung mit Aloin noch die mit Sennosiden, die beide einen milden laxierenden Effekt bewirkten, veränderte die Inzidenz der Kolorektaltumoren signifikant. In den Kontrollgruppen, bei denen die alleinige Verabreichung von Aloin oder Sennosiden ohne s.c.-Injektion von Dimethylhydrazin erfolgte, traten keine Kolorektaltumoren auf (63).

3.1.3.3.4 Zusammenfassende Bewertung zur Langzeit- und Kanzerogenitätstestung

Im Vordergrund steht die Frage, ob mit der oralen Aufnahme von Zubereitungen aus ganzen frischen Blättern von *Aloe arborescens* als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln ein gesundheitliches Risiko, insbesondere hinsichtlich einer kanzerogenen Wirkung verbunden ist.

Da entsprechende Nahrungsergänzungsmittel keinerlei toxikologischen Prüfungen unterzogen wurden, sind insbesondere die Resultate der mit einer Ganzblattzubereitung von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) durchgeführten Zweijahresstudie von Interesse. Die Durchführung dieser Studie entspricht nicht den üblichen Standardprotokollen. So wurden nicht drei, sondern nur zwei verschiedene Dosierungen geprüft. Auffällig war vor allem, dass bei den Männchen, die 4,0 % der Blattzubereitung mit dem Futter erhielten (entsprechend einer Dosis der Blattzubereitung von 2073,9 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und an Aloin von 9,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) eine signifikante Erhöhung der Inzidenz der Adenome und Adenokarzinome im Blinddarm, Kolon, und Rektum im Vergleich zu der Kontrollgruppe festgestellt wurde. Die Autoren der Studie gehen von einem zweifelhaften karzinogenem Potenzial („equivocal carcinogenic potential“) bei dieser Dosis aus, das wahrscheinlich auf die Reizung des Intestinaltraktes infolge der Diarrhö zurückzuführen sei. Einer potenziellen karzinogenen Wirkung stellen Yokohira et al. (60) dabei die Ergebnisse von Shimpo et al. (25, 28) gegenüber, nach denen Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) möglicherweise chemopräventive Effekte bezüglich der Krebsentstehung im Kolon im Initialstadium zugeschrieben werden könnten.

Rechnerisch ergibt sich, dass die mit der Krebsentstehung assoziierte orale Dosis der Ganzblattzubereitung in der Rattenstudie von Yokohira et al. (60) einer Aloin-Dosis von 9,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag entspricht. Der Vergleich der Aloinaufnahmen ist aber als Basis für die durchzuführende Risikobewertung unzureichend, da andere toxikologisch relevante Komponenten, insbesondere Aloeemodin, abhängig von der ursprüngliche Zusammensetzung des pflanzlichen Materials sowie von Herstellungs- und Lagerungsbedingungen in unterschiedlichen Gehalten in der pflanzlichen Zubereitung selbst und den hieraus hergestellten, zur oralen Aufnahme bestimmten Präparaten (Nahrungsergänzungsmittel, Tierfutterpellets) auftreten können. Sowohl für die hier zu bewertenden Erzeugnisse als auch für das von Yokohira et al. (60) verabreichte pelletierte Tierfutter sind die Konzentrationen möglicherweise enthaltenen Aloeemodins aber unbekannt. Auch ist ungewiss, ob die von Yokohira et al. (60) untersuchte Zubereitung von getrockneten oder frischen Blättern stammte. Weiterhin ist unbekannt, ob sich die von Yokohira et al. (60) verwendeten Blätter der Varietät *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in ihrer chemischen Zusammensetzung von entsprechenden Nahrungsergänzungsmitteln unterscheiden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass in der von Yokohira et al. (60) an Ratten verabreichten Testzubereitung Komponenten, wie z. B. Aloeemodin enthalten waren, die für die Tumorbildung ausschlaggebend waren, aber in den hier zu bewertenden Nahrungsergänzungsmitteln nicht oder nur in geringeren Konzentrationen vorhanden sind. Andererseits könnten toxikologisch relevante Bestandteile, die in der von Yokohira et al. (60) untersuchten Testzubereitung nicht in relevanten Konzentrationen enthalten waren, in Nahrungsergänzungsmitteln auftreten.

Die Befunde von Yokohira et al. (60) zeigen somit zwar das Potenzial von Zubereitungen der Blätter der Varietät *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger zur Induktion von Tumoren im Dickdarm der Ratte auf, das auch für Menschen als relevant angesehen wird.

Konkrete Schlüsse zu einem möglichen Kanzerogenitätsrisiko der hier zu bewertenden Erzeugnisse erlauben sie aber nicht.

In diesem Zusammenhang ist weiterhin von Interesse, dass mit Aloin selbst nur eine nicht aussagekräftige 20-Wochen-Studie an Mäusen vorliegt, aber keine Untersuchungen zur Langzeittoxizität oder Kanzerogenität.

Die Ergebnisse der Zweijahres-NTP-Studie an Ratten mit einem „Nichtentfärbten *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“, das aus ganzen, reifen, frischen Blättern von *Aloe barbadensis* Miller (Synonym: *Aloe vera*) gewonnen worden war, weisen eindeutig auf eine kanzerogene Wirkung dieser Zubereitungen hin (45, 62). Die Befunde sind denen der Studie von Yokohira et al. (60) qualitativ ähnlich, die Veränderungen sind jedoch in der NTP-Studie schwerwiegender. Ein Vergleich der Aloin-Zufuhren zwischen beiden Studien ist nicht weiterführend, da bei der NTP-Studie bekannt ist, dass mit der Ganzblattzubereitung auch Aloeemodin aufgenommen wurde. Im Einzelnen war das Auftreten von Adenomen und Karzinomen im Dickdarm in der 1 %- und 1,5 %-Gruppe bei Ratten beiderlei Geschlechts im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Die Männchen dieser Gruppen hatten mit dem Trinkwasser 3,8 und 7,0 mg pro kg Körpergewicht pro Tag an Aloin A und 42,6 und 78,1 µg pro kg Körpergewicht pro Tag an Aloeemodin aufgenommen. Bei den Weibchen hatte die Zufuhr an Aloin A 4,5 und 8,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag betragen und an Aloeemodin 49,7 und 92,3 µg pro kg Körpergewicht pro Tag. Im Gegensatz zu den Befunden der Ratten-Studie, wurden bei Mäusen durch die zweijährige Behandlung mit dem Ganzblattextrakt keine Neoplasien induziert, es entstanden aber Becherzell-Hyperplasien im Kolon.

Es wird in Betracht gezogen, dass Aloeemodin, zu dem positive Genotoxizitätsbefunde vorliegen (vgl. 3.1.3.3.2.3), für die Tumorbildung, die in der vorstehend genannten NTP-Studie an Ratten nach Verabreichung eines Extraktes ganzer Blätter von *Aloe barbadensis* beobachtet wurden, verantwortlich sein könnte (55). Aloeemodin wurde als Metabolit des aus Aloinen gebildeten Stoffwechselproduktes Aloeemodinanthron in Humanstudien nach oraler Gabe von Zubereitungen aus Aloe (eingedickter Blattsaft) im Plasma und im Urin gefunden. Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse von Langzeitstudien an Nagern ist bezüglich der Verstoffwechslung von Aloin zu Aloeemodin zu berücksichtigen, dass die dazu benötigte enzymatische Aktivität in der Fäkalflora des Menschen deutlich höher war als in der von Ratten und die enzymatische Aktivität in der Fäkalflora von Mäusen nicht nachweisbar war (54). Derartige Unterschiede könnten einerseits erklären, warum in der NTP-Studie nur bei Ratten, nicht aber bei Mäusen Dickdarmtumore nach Gabe des Ganzblattextraktes auftraten. Andererseits deuten sie auch darauf hin, dass Menschen empfindlicher als Ratten bezüglich der genannten tumorigenen Wirkung reagieren könnten.

Da die in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzten Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* sich möglicherweise maßgeblich von der, die in der NTP-Studie getestet wurde, unterscheiden können, ist von dem positiven Kanzerogenitätsbefund in der zweijährigen Ratten-NTP-Studie nicht zwingend auf ein entsprechendes Risiko bei Einnahme entsprechender Erzeugnisse zu schließen. So stammt das Testpräparat der NTP-Studie von den Blättern einer anderen Spezies der Gattung *Aloe*, nämlich *Aloe barbadensis* Miller ab, so dass trotz der Ähnlichkeit des Spektrums vorhandener Inhaltsstoffe von qualitativen und quantitativen Unterschieden in der chemischen Zusammensetzung auszugehen ist. Auch ist ungewiss, ob Nahrungsergänzungsmittel aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens* möglicherweise Aloeemodin enthalten, das in der Zubereitung, die in der NTP-Studie getestet wurde, vorhanden war. Zwar deutet die Ähnlichkeit der Befunde der NTP-Rattenstudie (45, 62) und der Untersuchungen von Yokohira et al. (60) unter qualitativen

Aspekten darauf hin, dass die aus Blättern von *Aloe barbadensis* Miller und *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) hergestellten Testpräparate ähnliche Wirkprinzipien haben. Wie bereits erörtert, ist aber unbekannt, ob sich die von Yokohira et al. (60) verwendeten Blätter der Varietät *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in ihrer chemischen Zusammensetzung von denen aus entsprechenden Nahrungsergänzungsmitteln unterscheiden.

Während manche Autoren (60), eine Irritation des Intestinums als mögliche Ursache der Entstehung von Tumoren nach Exposition mit Ganzblattextrakten von *Aloe*-Spezies in Betracht ziehen, wird von anderer Seite hierfür auch ein Zusammenhang mit der genotoxischen Wirkung des in den Testpräparaten vorhandenen oder im Zuge der Verstoffwechslung von Aloin gebildeten Aloeemodins erwogen (55). Nur im ersten Fall könnte, wie von Yokohira et al. (60) postuliert, eine Schwellendosis angenommen werden. Insgesamt wird der für anthranoidhaltige Pflanzenzubereitungen bestehende Verdacht der Kanzerogenität (z. B. 6) durch die mit Ganzblattzubereitungen von *Aloe*-Spezies durchgeführten neuen Langzeitstudien an Ratten bestätigt (45, 60, 62). Es wird aber Untersuchungsbedarf zur Klärung einzelner Zusammenhänge bei der Krebsentstehung infolge der Exposition mit Ganzblattextrakten von *Aloe*-Spezies gesehen.

3.1.3.3.4 Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Daten zu Untersuchungen mit Nahrungsergänzungsmitteln aus Zubereitungen ganzer Blätter der Pflanze *Aloe arborescens* vor.

3.1.4 Humandaten

Es liegen keine Studien oder Fallberichte zu Nahrungsergänzungsmitteln aus Zubereitungen ganzer Blätter der Pflanze *Aloe arborescens* vor.

3.1.4.1 Klinische Studien mit Zubereitungen von Blättern der *Aloe arborescens*

In einer Veröffentlichung von Bastian et al. (2013) wird über mehrere klinische Studien, die insgesamt an 572 Kindern in Osteuropa durchgeführt wurden, und eine retrospektive Studie an 3039 Kindern in Russland berichtet, in denen eine orale Behandlung von Erkrankungen des oberen Respirationstraktes mit einem Arzneimitteln auf der Basis von *Aloe arborescens* erfolgte, meist einem wässrigen Extrakt aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* (DER: 1:4; 38,4 g/100ml) in Form eines Sirups (keine Angabe von Einzel- oder Tagesdosen). Auf die Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfungen wird hier nicht eingegangen. Zu den gelegentlich beobachteten unerwünschten Wirkungen zählten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und allergische Reaktionen (76).

3.1.4.2 Intoxikationen beim Menschen mit dem eingetrockneten Saft der Blätter von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe vera*) – *Aloe barbadensis* (Curaçao-Aloe)

Bei Intoxikationen mit hohen Dosen von Curaçao-Aloe traten Nephritis und hämorrhagische Durchfälle auf (23), bei Einnahmen im Grammbereich soll es zu Todesfällen gekommen sein (23, 20).

3.1.4.3 Humanstudien zur chronischen Toxizität von anthranoidhaltigen Laxantien

Zur Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen chronischer Einnahme von anthranoidhaltigen Laxantien und dem Auftreten kolorektaler Tumoren liegen verschiedene epidemiologische Studien mit uneinheitlichem Ergebnis vor (z. B. 2 a, 15).

Siegers et al. (1992, 1993) (7, 11) berichten über eine retrospektive Studie mit 3049 Patienten, die sich einer koloskopischen Untersuchung unterzogen haben. Das Auftreten einer Pseudomelanosis coli, als Indikator für einen chronischen Abusus von anthranoidhaltigen Laxantien war in 3,13 % der Patienten nicht mit pathologischen Veränderungen assoziiert. Unter den Patienten mit kolorektalen Karzinomen, war die Inzidenz des Auftretens einer Pseudomelanosis coli auf 3,29 % erhöht und unter den Patienten mit kolorektalen Adenomen war sie auf 8,64 % angestiegen ($p < 0,001$). In einer prospektiven Studie an 1095 Patienten war die Inzidenz einer Pseudomelanosis coli 6,9 % für Patienten, die endoskopisch keine Abnormität zeigten, 9,8 % ($p = 0,068$) für Patienten mit Adenomen und 18,6 % für Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Aus diesen Daten errechnet sich ein relatives Risiko von 3,04 (1,18–4,90; 95 % Konfidenzintervall) für Dickdarmkrebs infolge des Abusus von anthranoidhaltigen Laxantien (7, 11).

Diese Befunde werden durch die der Studien von Loew et al. (1994) (66), Nusko et al. (2000) (67) und der „Melbourn Colorectal Cancer Study“ (68, 69) nicht bestätigt. In einer weiteren Untersuchung wurde jedoch eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Gebrauch von Laxantien im Allgemeinen und dem Auftreten von kolorektalen Adenomen gefunden (70). Es wird auch diskutiert, ob allein das Auftreten von Konstipation und damit zusammenhängende Ernährungsweisen bereits mit Krebsrisiken einhergehen können (15).

3.1.5 Exposition

Für Nahrungsergänzungsmittel aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens* ist die tägliche Aufnahme an Gesamtanthranoiden nicht abschätzbar, da nicht bekannt ist, welche Anthranoide außer Aloin A und Aloin B noch enthalten sind.

3.1.6 Zusammenfassende Risikobeurteilung und Diskussion

Allgemein anerkannte Grundsätze der Risikobewertung pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel

Das BfR bezieht sich bei der Beurteilung der Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens* generell auf das EFSA-Dokument „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ (1). Eine Grundvoraussetzung für eine Akzeptanz nach diesen Leitlinien ist, dass das zu beurteilende Erzeugnis bezüglich seiner botanischen Herkunft und bezüglich seiner qualitativen und quantitativen Zusammensetzung ausreichend charakterisiert ist. Des Weiteren ist gemäß der EFSA-Guidance für alle Präparate, die zur Exposition mit toxikologisch relevanten Substanzen führen, die nicht Bestandteil der normalen Nahrung sind, das übliche Spektrum toxikologischer Prüfungen (u. a. Studien zur Kinetik, Genotoxizität, subchronischen Toxizität, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, chronische Toxizität/Kanzerogenität) zu fordern. Dabei sind diese Studien mit einer Zubereitung durchzuführen, deren Zusammensetzung mit der der zu beurteilenden identisch ist. Ergebnisse von Toxizitätsprüfungen mit Testpräparaten, die von dem zu bewertenden Produkt abweichen, können zur Beurteilung herangezogen werden, wenn die Ähnlichkeit der Zusammensetzung/Spezifikationen beider Zubereitungen dies rechtfertigt (Read across).

Beurteilung von Nahrungsergänzungsmitteln aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens*

Bei Nahrungsergänzungsmitteln aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens* handelt es sich um nicht standardisierte Produkte, die bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung nur sehr unzureichend charakterisiert sind. Angaben zu vorhandenen chemisch definierten toxikologisch relevanten Pflanzeninhaltsstoffen von Herstellerseite fehlen. Ob und in welchen Mengen neben Aloin A und Aloin B ggf. weitere Anthranoide, wie z. B. Aloeemodin, das in der Genotoxizitätstestung mutagene Eigenschaften zeigte, oder andere toxikologisch relevante Inhaltsstoffe aus den frischen Blättern von *Aloe arborescens* in den Produkten vorhanden sind, ist nicht bekannt. Auch liegen keine Daten zur toxikologischen Prüfung der Produkte vor. Bei der Risikobewertung kann somit lediglich auf bestehende Erkenntnisse zur Toxizität von Blättern von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) und von Aloin sowie zur Toxizität der Blätter anderer Arten der Gattung *Aloe* und ihrer Zubereitungen und Inhaltsstoffe Bezug genommen werden, die in der chemischen Zusammensetzung der Blätter von der der Blätter der *Aloe arborescens* abweichen können. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Zusammensetzung der in toxikologischen Tests eingesetzten Zubereitungen, insbesondere bezüglich der möglichen Vorkommens von Aloeemodin, davon abhängen dürfte, ob das Ausgangsmaterial aus frischen oder getrockneten Blättern bestand und welche Herstellungsverfahren eingesetzt wurden. Für die Risikobewertung erscheinen insbesondere folgende Fakten und Befunde relevant:

- Der Gesamtaloingehalt der Zubereitungen aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* kann ca. 0,006 % betragen. Der Hauptteil des aus frischen Blättern von *Aloe arborescens* stammenden pflanzlichen Materials ist in der Regel chemisch nicht charakterisiert und entzieht sich der toxikologischen Bewertung.
- Bestehende Maßnahmen im Arzneimittelbereich tragen dem aus Untersuchungen an Zellkulturen, Tierversuchen sowie bestimmten epidemiologischen Studien abgeleiteten Verdacht Rechnung, dass die in bestimmten pflanzlichen arzneilichen Abführmitteln, inklusive solcher, die von Pflanzen der Gattung *Aloe* stammen, enthaltenen Anthranoid-Wirkstoffe genotoxisch und tumorigen wirken könnten (6).
- In einer Zweijahres-Fütterungsstudie an Ratten war die Verabreichung einer Ganzblattzubereitung von *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger (Kidachi Aloe) in der Höchstdosisgruppe bei den Männchen mit einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz der Adenome und Adenokarzinome im Blinddarm, Kolon und Rektum im Vergleich zu der Kontrollgruppe assoziiert. Auch bei den Weibchen dieser Gruppe wurden Kolonadenome beobachtet. Die Interpretation der Studie wird erschwert, da abweichend von üblichen Standards nicht drei, sondern nur zwei Testdosen geprüft wurden. Unbekannt ist, ob die untersuchte Zubereitung von getrockneten oder frischen Blättern stammte. Außerdem wurde die Konzentration möglicherweise enthaltenen Aloeemodins im pelletierten Tierfutter nicht angegeben. Die Autoren der Studie gehen von einem zweifelhaften karzinogenem Potenzial („equivocal carcinogenic potential“) bei der Höchstdosierung aus, das wahrscheinlich auf die Reizung des Intestinaltraktes infolge der Diarrhö zurückzuführen sei (60).
- Die Ergebnisse einer zweijährigen NTP-Studie an Ratten mit „Nichtentfärbtem *Aloe-vera*-Ganzblattextrakt“, das aus ganzen, reifen, frischen Blättern von *Aloe barbadensis* Miller (Synonym: *Aloe vera*) gewonnen und bezüglich seines Gehaltes an Aloin und Aloeemodin charakterisiert worden war, weisen eindeutig auf eine karzinogene Wirkung dieser Zubereitung bei Verabreichung mit dem Trinkwasser hin. Das Auftreten von Adenomen und Karzinomen im Dickdarm war bei Ratten beiderlei Geschlechts in der mittleren und oberen Dosis-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht (45, 62). Es wird in Betracht gezogen, dass Aloeemodin, das bei Genotoxizitätsprüfungen positive Befunde

zeigte, für die Tumore in der zweijährigen NTP-Studie an Ratten verantwortlich sein könnte (55). Aloeemodin wurde auch in den ganzen Blättern von *Aloe arborescens* bzw. ihren Zubereitungen nachgewiesen (20, 44, 74). Dabei ist davon auszugehen, dass Aloeemodin nicht in der Pflanze direkt gebildet wird, sondern abhängig von den Herstellungs- und Lagerungsbedingungen autoxidativ oder enzymatisch gesteuert aus Aloin bzw. Aloeemodinanthron entsteht (22). Aloeemodin wurde auch als Metabolit des aus Aloinen gebildeten Stoffwechselproduktes Aloeemodinanthron in Humanstudien nach oraler Gabe von Zubereitungen aus Aloe (eingedickter Blattsaft) im Plasma und im Urin gefunden (59).

- Bei der Interpretation vorliegender tierexperimenteller Ergebnisse von Langzeitstudien ist bezüglich der Verstoffwechslung von Aloin zu Aloeemodin zu berücksichtigen, dass die dazu benötigte enzymatische Aktivität in der Fäkalflora des Menschen deutlich höher war als in der von Ratten und die enzymatische Aktivität in der Fäkalflora von Mäusen nicht nachweisbar war (54).
- Zur Frage einer möglichen genotoxischen und/oder kanzerogenen Wirkung von Aloin A und Aloin B selbst, oft nicht spezifiziert als Aloin bezeichnet, wurde mit isolierter Substanz nur ein Ames-Test (mit und ohne metabolische Aktivierung) beschrieben, der zu einem negativen Resultat führte, während Untersuchungen zur Kanzerogenität oder Langzeittoxizität fehlen (72, 78).
- Während manche Autoren (60) eine Irritation des Intestinums als mögliche Ursache der Entstehung von Tumoren nach Exposition mit Ganzblattextrakten von *Aloe*-Spezies in Betracht ziehen, wird von anderer Seite hierfür auch ein Zusammenhang mit der genotoxischen Wirkung des in den Testpräparaten vorhandenen oder im Zuge der Verstoffwechslung von Aloin gebildeten Aloeemodins erwogen (55). Nur im ersten Fall könnte, wie von Yokohira et al. (60) postuliert, eine Schwellendosis angenommen werden.
- Bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zwischen chronischer Einnahme von anthranoidhaltigen Laxantien und dem Auftreten kolorektaler Tumoren beim Menschen liegen verschiedene epidemiologische Studien mit uneinheitlichem Ergebnis vor (6, 15, 7, 11, 67).
- Verschiedene Zubereitungen aus ganzen Blättern der *Aloe arborescens* werden offensichtlich in größerem Umfang in Japan und Osteuropa zu therapeutischen Zwecken verwendet, auch mit anderen Indikationen als der Obstipation, wobei Kenntnisse über im Rahmen dieser Therapien aufgetretene unerwünschte Wirkungen begrenzt sind (76, 20).

Danach ist unzweifelhaft, dass Nahrungsergänzungsmittel aus Ganzblattzubereitungen der *Aloe arborescens* nach den aktuellen Bewertungsstandards gemäß der „Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements“ der EFSA wegen unzureichender Daten zur Zusammensetzung und zur toxikologischen Prüfung nicht als Lebensmittel derjenigen Kategorie angesehen werden können, bei denen keine Sicherheitsbedenken bestehen („no safety concern“).

Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass Aloin A und B sowie verwandte pflanzliche Anthranoide nicht als natürliche Bestandteile traditioneller Lebensmittel anzusehen sind und ihr Vorkommen in Lebensmitteln aufgrund des für pflanzliche Anthranoide bestehenden Verdachtes, beim Menschen kanzerogen zu wirken, als unerwünscht anzusehen sind. Die bestehende Datenlage erlaubt es dabei nicht, für bestimmte Anthranoide, wie Aloin A und B, konkrete gesundheitsbezogenen Richtwerte (*Health based guidance values*) abzuleiten, auf denen Höchstmengenregelungen basieren könnten.

Insgesamt wird der für anthranoidhaltige Pflanzenzubereitungen bestehende Verdacht der Kanzerogenität (z. B. 6, 7, 11) durch die mit Ganzblattzubereitungen von *Aloe*-Spezies durchgeführten neuen Langzeitstudien an Ratten bestätigt (45, 60, 62). Es wird aber

Untersuchungsbedarf zur Klärung einzelner Zusammenhänge bei der Krebsentstehung infolge der Exposition mit Ganzblattextrakten von *Aloe*-Spezies gesehen (vgl. 3.1.3.3.4).

Die Befunde von Yokohira et al. (60) zeigen das Potenzial von Zubereitungen der Blätter der Varietät *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger zur Induktion von Tumoren im Dickdarm der Ratte auf, das auch für Menschen als relevant angesehen wird. Konkrete Schlüsse zur Wahrscheinlichkeit eines möglichen Kanzerogenitätsrisikos der hier zu beurteilenden Erzeugnisse im Sinne eines „Read across“ sind aber wegen ihrer ungenügenden chemischen Charakterisierung und des Fehlens entsprechender Angaben nicht möglich. Auch muss davon ausgegangen werden, dass Ganzblattzubereitungen von *Aloe arborescens* sich möglicherweise maßgeblich von der, die in der NTP-Studie getestet wurde, unterscheiden. Daher kann auch von dem positiven Kanzerogenitätsbefund in der zweijährigen Ratten-NTP-Studie nicht zwingend auf ein entsprechendes Risiko bei Einnahme der zu bewertenden Erzeugnisse geschlossen werden. So stammt das Testpräparat der NTP-Studie von den Blättern einer anderen Spezies der Gattung *Aloe*, nämlich *Aloe barbadensis* Miller ab, so dass trotz der Ähnlichkeit des Spektrums vorhandener Inhaltsstoffe von qualitativen und quantitativen Unterschieden in der chemischen Zusammensetzung auszugehen ist. Auch ist ungewiss, ob Ganzblättererzeugnisse der *Aloe arborescens* Aloeemodin enthalten, das in der Zubereitung, die in der NTP-Studie getestet wurde, vorhanden war.

Bei Ganzblättererzeugnissen der *Aloe arborescens*, die mit der Anregung des Magen-Darm-Trakts werben, ist davon auszugehen, dass bewusst auch auf die bekannte abführende Wirkung der Anthranoide, wie Aloin A und B, als bekannte Inhaltsstoffe der ganzen Blätter von *Aloe arborescens* Bezug genommen wird. Die Anthranoide zählen in derartigen Erzeugnissen demnach zu den Wirkstoffen und sind, anders als bei Zubereitungen aus dem Mark (Gel) von *Aloe*-Arten, nicht als unerwünschte Verunreinigung anzusehen, deren Gehalt so gering wie möglich sein sollte. Das BfR ist aber grundsätzlich der Auffassung, dass bei Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe*, die zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, die anthranoidhaltigen äußeren Schichten sorgfältig entfernt werden und Verunreinigungen mit krebverdächtigen Anthranoiden in derartigen Zubereitungen so gering wie möglich sein sollten.

Es ist zu berücksichtigen, dass im Arzneimittelbereich gegenwärtig anthranoidhaltige pflanzliche Abführmittel nur mit enger zeitlich limitierter Indikationsstellung (kurzfristiger Anwendung bei Obstipation) und einer Höchstdosierung von 30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag bei mehrtägigem Gebrauch zugelassen sind (2, 6). Der normale Dosisbereich beträgt 10–30 mg Hydroxyanthracenderivate pro Tag (2, 6, 16). Für die in Rede stehenden Erzeugnisse ist die tägliche Aufnahme an Hydroxyanthracenderivaten bzw. Gesamtanthranoiden ungewiss, da nicht bekannt ist, welche Anthranoide außer Aloin A und Aloin B noch enthalten sind. Da die Exposition durch Nahrungsergänzungsmittel aber regelmäßig täglich, dauerhaft und ohne ärztliche Kontrolle erfolgen kann, kann die durchschnittliche tägliche Exposition mit Anthranoiden durch Nahrungsergänzungsmittel insgesamt und auf längere Zeitabschnitte bezogen höher als durch Arzneimittel sein.

Das BfR weist darauf hin, dass die IARC einen Extrakt aus ganzen Blättern von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe vera*) mit Bezug auf den Einsatz in Lebensmitteln (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel), kosmetischen Mitteln und als Laxans in Arzneimitteln bewertet hat. Es erfolgte eine Einstufung des Extraktes als „möglicherweise krebserregend beim Menschen“ (Kategorie 2B, *possibly carcinogenic to humans*) (83).

3.2 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Das BfR ist grundsätzlich der Auffassung, dass bei Blättern von Pflanzen der Gattung *Aloe*, die zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet werden, die anthranoidhaltigen äußeren Schichten sorgfältig entfernt werden und Verunreinigungen mit krebverdächtigen Anthranoiden in derartigen Zubereitungen so gering wie möglich sein sollten.

Aufgrund des bestehenden Verdachtes, dass pflanzliche Anthranoide beim Menschen möglicherweise kanzerogen wirken, muss das Vorkommen von pflanzlichen Anthranoiden in Lebensmitteln als unerwünscht angesehen werden. Das BfR empfiehlt daher auf den Einsatz von Zubereitungen, die pflanzliche Anthranoide als Wirkprinzipien enthalten, in Lebensmitteln, wie z. B. Nahrungsergänzungsmitteln mit Wirkung auf die Darmtätigkeit, zu verzichten.

Das Vorliegen positiver Befunde aus tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien begründet aus toxikologischer Sicht darüber hinaus geeignete regulatorische Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers vor möglichen krebserregenden Wirkungen dieser Inhaltsstoffe.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema:

A-Z-Index > Nahrungsergänzungsmittel

http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

3 Referenzen

- 1 EFSA, Scientific Committee (2009). Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *The EFSA Journal* 7: 1249.
- 2 BfA/BfArM (Kommission E) (1993). Monographie BfA/BfArM (Kommission E): *Aloe*. *Bundesanzeiger vom 21.27.1993* (Heft 133.)
- 3 Siegers, C-P (1991). Risikobewertung anthranoid-haltiger Laxantien unter Berücksichtigung experimenteller und klinisch-epidemiologischer Daten. Gutachten, Lübeck 8.2.91 (zitiert aus *Bundesanzeiger vom 05.07.1996* (siehe Referenz 6)).
- 4 Speit, G. (1990). Zur Genotoxizität von Anthracen-derivaten in Arzneipflanzen. Gutachten, Ulm 13.8.1990 (zitiert aus *Bundesanzeiger vom 05.07.1996* (siehe Referenz 6)).

- 5 Westendorf, J. (1989). Toxikologische Aspekte von laxativ wirkenden Anthracen-derivaten. Gutachten, Hamburg 12.5.1989 (zitiert aus Bundesanzeiger vom 05.07.1996 (siehe Referenz 6)).
- 6 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1996). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln – Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II – Humanarzneimittel zur innerlichen Anwendung, ausgenommen nach HAB1 hergestellte homöopathische Arzneimittel, welche Drogen, Drogenzubereitungen oder isolierte Inhaltsstoffe der Anthranoid- (Hydroxyanthracenderivat-)haltigen Pflanzengattungen Andira, Cassia, Rhamnus, Rheum oder Aloe enthalten vom 21. Juni 1996. Bundesanzeiger vom 5. Juli 1996, Nr. 123: 7581-7582.
- 7 Siegers, C.P. (1992). Anthranoid laxatives and colorectal cancer. TIPS 13: 229-231.8
Brown, J.P., Brown, R.J. (1976). Mutagenesis by 9,10-anthraquinone derivatives and related compounds in Salmonella typhimurium. Mutat Res 40: 203-224.
- 9 Westendorf, J., Marquardt, H., Poginsky, B., Dominiak, M., Schmidt, J., Marquardt, H. (1990). Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones. Mutat Res 240: 1-12.
- 10 Helmholz, H., Ruge, A.; Piasecki, A.; Schröder, S., Westendorf, J. (1993). Genotoxizität der Faulbaumrinde. PZ 138/42: 48-55.
- 11 Siegers, C.P., von Hertzberg-Lottin, E., Otto, M., Schneider, B. (1993). Anthranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer. Gut 34: 1099-1101.
- 12 Grimminger, W., Witthohn, K. (1993). Analytics of senna drugs with regard to the toxicological discussion of anthranoids. Pharmacology 47 (Suppl. 1): 98-109.
- 13 Westendorf, J. (1993). In: Adverse Effects of Herbal Drugs. Editors: De Smet, P.A.G.M., Keller, K., Hänsel, R., Chandler, R.F., Springer Verlag Berlin: 105-118.
- 14 Westendorf, J. (1993). Pharmakologische und toxikologische Bewertung von Anthranoiden. Pharmazeutische Zeitung 138: 9-20.
- 15 EMA (European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)) (2017). Assessment report on *Aloe barbadensis* Mill. and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. *Assessment Report* EMA/HMPC/759585/2015: 1-56.
- 16 EMA (European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)) (2017). European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on Aloe (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. *European Union Herbal Monograph* EMA/HMPC/625788/2015: 1-9.
- 17 WHO (World Health Organization: International Agency for Research on Cancer (IARC)) (2014). Agents classified by the IARC Monographs, Volume 1-109. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf> (accessed June 2014).

- 18 Grosse, Y. (2014). Animal carcinogenesis bioassays and the IARC Monographs programme: Recent developments. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/Review2014-CancerBioassays-Yann.pdf> (accessed June 2014).
- 19 EFSA (2012). Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. The EFSA Journal 10: 2663.
- 20 Blaschek, W., Ebel, S., Hackenthal, E., Holzgrabe, U., Keller, K., Reichling, J., Schulz, V. (Hrsg.) (2006). HagerROM. Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- 21 The Plant List (2013). Version 1.1. <http://www.theplantlist.org/> (accessed June 2014).
- 22 Hänsel, R., Sticher, O. (Hrsg.) (2007). Pharmakognosie - Phytopharmazie. 8. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- 23 Böhme, H., Hartke, K., Hartke, H., Wichtl, M. (2014). Kommentar zum Europäischen Arzneibuch. Gesamtwerk mit 47. Aktualisierungslieferung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- 24 EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2013). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal:11(10):3412, 12 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3412
- 25 Shimpo, K., Chihara, T., Beppu, H., Ida, C., Kaneko, T., Nagatsu, T., Kuzuya, H. (2001). Inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in rat colorectum by whole leaf *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger. Phytotherapy Research 15: 705-711.
- 26 Imanishi, K., Ishiguro, T., Saito, H., Suzuki, I. (1981). Pharmacological studies on a plant lectin, Aloctin A. I. Growth inhibition of mouse methylcholanthrene-induced fibrosarcoma (Meth A) in ascites form by Aloctin A. Experientia 37: 1186-1187.
- 27 Shimpo, K., Chihara, T., Beppu, H., Ida, C., Kaneko, T., Hoshino, M., Kuzuya, H. (2003). Inhibition of azoxymethane-induced DNA adduct formation by: *Aloe arborescens* var. *Natalensis*. Asian Pacific J Cancer Prev 4: 247-251.
- 28 Shimpo, K., Beppu, H., Chihara, T., Kaneko, T., Shinzato, M., Sonoda, S. (2006). Effects of *Aloe arborescens* ingestion on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis and hematological and biochemical parameters of male F344 rats. Asian Pacific J Cancer Prev 7: 585-590.
- 29 Teradaira, R., Shinzato, M., Beppu, H., Fujita, K. (1993). Antigastric ulcer effects in rats of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger extract. Phytotherapy Research 7: 34-36.

- 30 Yamamoto, M., Masui, T., Sugiyama, K., Yokota, M., Nakagomi, K., Nakazawa, H. (1991). Anti-inflammatory active constituents of *Aloe arborescens* Miller. Agric. Biol. Chem. 55: 1627-1629.
- 31 Yoshimoto, R., Kondoh, N., Isawa -a., M., Hamuro, J. (1987). Plant lectin, ATF1011, on the tumor cell surface augments tumor-specific immunity through activation of T cells specific for the lectin. Cancer Immunol Immunother 25: 25-30.
- 32 Wozniwski, T., Blaschek, W., Franz, G. (1990). Isolation and structure analysis of a glucomannan from the leaves of *Aloe arborescens* var. Miller. Carbohydrate Res 198: 387-391.
- 33 Koike, T., Beppu, H., Kuzuya, H., Maruta, K., Shimpo, K., Suzuki, M., Titani, K., Fujita, K. (1995). A 35 kDa mannose-binding lectin with hemagglutinating and mitogenic activities from 'Kidachi Aloe' (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger). J Biochem 118: 1205-1210.
- 34 Lucini, L., Pellizzoni, M., Molinari, G.P. (2013). Anthraquinones and beta-polysaccharides content and distribution in Aloe plants grown under different light intensities. Biochemical Systematics and Ecology 51: 264-268.
- 35 Gutterman, Y., Chauser-Volfson, E. (2000). The distribution of the phenolic metabolites barbaloin, aloeresin and aloenin as a peripheral defense strategy in the succulent leaf parts of *Aloe arborescens*. Biochem Systematics Ecology 28: 825-838.
- 36 Gutterman, Y., Chauser-Volfson, E. (2008). The content of secondary phenol metabolites in pruned leaves of *Aloe arborescens*, a comparison between two methods: Leaf exudates and leaf water extract. J Nat Med 62: 430-435.
- 37 Europäische Arzneibuch-Kommission (2011). Europäisches Arzneibuch. 7. Ausgabe, Grundwerk, Band 1, Allgemeiner Teil, Monographiegruppen. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Gove-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- 38 Teuscher, E., Melzig, M.F., Lindequist, U. (2004). Biogene Arzneimittel, 6. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- 39 Kuzuya, H., Tamai, I., Beppu, H., Shimpo, K., Chihara, T. (2001). Determination of aloenin, barbaloin and isobarbaloin in Aloe species by micellar electrokinetic chromatography. J Chromatogr B 752: 91-97.
- 40 Suzuki, I., Saito, H., Inoue, S., Migita, S., Takahashi, T. (1979). Purification and characterization of two lectins from *Aloe arborescens* mill. J Biochem 85: 163-171.
- 41 Ovodova, R.G., Lapchik, V.F., Ovodov, Y. (1975). Polysaccharides of *Aloe arborescens*. Chemistry of Natural Compounds 11: 1-2.
- 42 Makino, K., Yagi, A., Nishioka, I. (1974). Studies on the constituents of *Aloe arborescens* Mill. var. *natalensis* Berger. II. The structures of two new aloesin esters. Chem Pharm Bull 22: 1565-1570.

- 43 Hirata, T., Suga, T. (1978). Structure of aloenin, a new biologically-active bitter glucoside from *Aloe arborescens* var. *natalensis*. Bulletin of the Chemical Society of Japan 51: 842-849.
- 44 Hirata, T., Suga, T. (1977). Biologically active constituents of leaves and roots of *Aloe arborescens* var. *natalensis*. Z Naturforsch 32: 731-734.
- 45 National Toxicology Program (NTP). (2013). NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of a noncolorized whole leaf extract of *Aloe Barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR 577. National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.
- 46 Andersen, F.A. (2007). Final report on the safety assessment of aloe andongensis extract, aloe andongensis leaf juice, aloe arborescens leaf extract, *Aloe arborescens* leaf juice, *Aloe arborescens* leaf protoplasts, *Aloe barbadensis* flower extract, *Aloe barbadensis* leaf, *Aloe barbadensis* leaf extract, *Aloe barbadensis* leaf juice, *Aloe barbadensis* leaf polysaccharides, *Aloe barbadensis* leaf water, ferox leaf extract. Int J Toxicol 26: 1-50.
- 47 World Health Organization (WHO). (1999). WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. 1999. WHO Geneva.
- 48 Bruneton, J. (1995). Pharmacognosy. Phytochemistry. Medical Plants, 2nd edition edition. Lavoisier Publishing Paris.
- 49 Lagarto Parra, A., Silva Yhebra, R., Guerra Sardinias, I., Iglesias Buela, L. (2001). Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. Phytomedicine 8: 395-400.
- 50 European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2009). ESCOP Monographs, 2nd edition, Supplement. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- 51 Beppu, H., Kawai, K., Shimpo, K., Chihara, T., Tamai, I., Ida, C., Ueda, M., Kuzuya, H. (2004). Studies on the components of *Aloe arborescens* from Japan - Monthly variation and differences due to part and position of the leaf. Biochem Systematics Ecology 32: 783-795.
- 52 Che, Q.M., Akao, T., Hattori, M., Kobashi, K., Namba, T. (1991). Isolation of a human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. Planta Medica 57: 15-19.
- 53 Akao, T., Che, Q.M., Kobashi, K., Hattori, M., Namba, T. (1996). A purgative action of barbaloin is induced by Eubacterium sp. strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone. Biol Pharm Bull 19: 136-138.
- 54 Hattori, M., Kanda, T., Shu, Y.Z., Akao, T., Kobashi, K., Namba, T. (1988). Metabolism of barbaloin by intestinal bacteria. Chem Pharm Bull 36: 4462-4466.
- 55 Grosse, Y., Loomis, D., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., Straif, K., International Agency for

- Research on Cancer Monograph Working Group (2013). Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet Oncol.* 14: 807-808.
- 56 Ishii,Y., Tanizawa,H., Takino,Y. (1987). Determination of barbaloin in rat serum. *Chem Pharm Bull* 35: 4642-4644.
- 57 Vyth,A., Kamp,P.E. (1979). Detection of anthraquinone laxatives in the urine. *Pharm. Weekbl. Sci.* 114: 456-459. (zitiert von European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). (2009). *ESCOP Monographs*, 2nd edition, Supplement. Georg Thieme Verlag Stuttgart.)
- 58 Sendelbach,L.E. (1989). A review of the toxicity and carcinogenicity of anthraquinone derivatives. *Toxicology* 57: 227-240.
- 59 Stolk,L.M.L., Hoogtanders,K. (1999). Detection of laxative abuse by urine analysis with HPLC and diode array detection. *Pharm. World Sci.* 21: 40-43.
- 60 Yokohira,M., Matsuda,Y., Suzuki,S., Hosokawa,K., Yamakawa,K., Hashimoto,N., Saoo,K., Nabae,K., Doi,Y., Kuno,T., Imaida,K. (2009). Equivocal colonic carcinogenicity of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger at high-dose level in a Wistar Hannover rat 2-y study. *J Food Sci.* 74: T24-T30.
- 61 Matsuda,Y., Yokohira,M., Suzuki,S., Hosokawa,K., Yamakawa,K., Zeng,Y., Ninomiya,F., Saoo,K., Kuno,T., Imaida,K. (2008). One-year chronic toxicity study of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study. *Food Chem Toxicol* 46: 733-739.
- 62 Boudreau,M.D., Mellick,P.W., Olson,G.R., Felton,R.P., Thorn,B.T., Beland,F.A. (2013). Clear evidence of carcinogenic activity by a whole-leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats. *Toxicol Sci* 131: 26-39.
- 63 Siegers,C.P., Siemers,J., Baretton,G. (1993). Sennosides and aloin do not promote dimethylhydrazine-induced colorectal tumors in mice. *Pharmacology* 47: 205-208.
- 64 Schörkhuber,M., Richter,M., Dutter,A., Sontag,G., Marian,B. (1998). Effect of anthraquinone-laxatives on the proliferation and urokinase secretion of normal, premalignant and malignant colonic epithelial cells. *Eur J Cancer* 34: 1091-1098.
- 65 Shah,A.H., Qureshi,S., Tariq,M., Ageel,A.M. (1989). Toxicity studies on six plants used in the traditional Arab system of medicine. *Phytotherapy Research* 3: 25-29.
- 66 Loew,D., Bergmann,U., Schmidt,M., Uberla,K.H. (1994). Anthranoidlaxanzien. Ursache für Kolonkarzinom? *Deutsche Apotheker Zeitung* 134: 30-33.
- 67 Nusko,G., Schneider,B., Muller,G., Kusche,J., Hahn,E.G. (1993). Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasma. *Pharmacology* 47: 234-241.
- 68 Kune,G.A., Kune,S., Field,B., Watson,L.F. (1988). The role of chronic constipation, diarrhea, and laxative use in the etiology of large-bowel cancer. Data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 31: 507-512.

- 69 Kune,G.A. (1993). Laxative use not a risk for colorectal cancer: Data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Z Gastroenterol* 31: 140-143.
- 70 Nusko,G., Schneider,B., Muller,G., Kusche,J., Hahn,E.G. (1993). Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factors for colorectal neoplasma. *Pharmacology* 47: 234-241.
- 71 Brown,J.P. (1980). A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res* 75: 243-277.
- 72 Brown,J.P., Dietrich,P.S. (1979). Mutagenicity of anthraquinone and benzanthrone derivatives in the Salmonella/microsome test: Activation of anthraquinone glycosides by enzymic extracts of rat cecal bacteria. *Mutat Res* 66: 9-24.
- 73 Morimoto,I., Watanabe,F., Osawa,T., Okitsu,T., Kada,T. (1982). Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and Salmonella/microsome reversion assay. *Mutat Res* 97: 81-102.
- 74 Suga,T., Hirata,T. (1983). The efficacy of the Aloe plants chemical constituents and biological activities. *Cosmetics & Toiletries* 98: 105-108 .
- 75 Koch,A. (1991). Pflanzliche Laxanzien mit Anthranoiden als Wirkstoffen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 131: 1459-1466.
- 76 Bastian,P., Fal,A.M., Jambor,J., Michalak,A., Noster,B., Sievers,H., Steuber,A., Walas-Marcinek,N. (2013). Candelabra Aloe (*Aloe arborescens*) in the therapy and prophylaxis of upper respiratory tract infections: Traditional use and recent research results. *Wien Med Wochenschr* 163: 73-79.
- 77 Heidemann,A., Völkner,W., Mengs,U. (1996). Genotoxicity of aloemodin in vitro and in vivo. *Mutat Res* 367: 123-133.
- 78 Brown,J.P., Dietrich,P.S., Brown,R.J. (1977). Frameshift mutagenicity of certain naturally occurring phenolic compounds in the 'Salmonella/microsome' test: activation of anthraquinone and flavonol glycosides by gut bacterial enzymes. *Biochem Soc Trans* 5: 1489-1492.
- 79 Heidemann,A., Miltenbuger,H.G., Mengs,U. (1993). The genotoxicity status of senna. *Pharmacology* 47: 178-186.
- 80 Müller,S.O., Eckert,I., Lutz,W.K., Stopper,H. (1996). Genotoxicity of the laxative drug components emodin, aloe-emodin and danthron in mammalian cells: Topoisomerase II mediated? *Mutat Res* 371: 165-173.
- 81 Lee,K.H., Kim,J.H., Lim,D.S., Kim,C.H. (2000). Anti-leukaemic and anti-mutagenic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate isolated from Aloe vera Linne. *J Pharm Pharmacol* 52: 593-598.
- 82 Wölfle,D., Schmutte,C., Westendorf,J., Marquardt,H. (1990). Hydroxyanthraquinones as tumor promoters: Enhancement of malignant transformation of C3H mouse fibroblasts and growth stimulation of primary rat hepatocytes. *Cancer Res* 50: 6540-6544.

83 WHO (World Health Organization: International Agency for Research on Cancer (IARC)) (2016). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (Volume 108): Some Drugs and Herbal Products. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans 108*:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol108/mono108.pdf>

84 Nesslany, F., Simar-Meintières, S., Ficheux, H., Marzin, D. (2009). Aloe-emodin-induced DNA fragmentation in the mouse in vivo comet assay. *Mutat Res.* 678:13-9.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.