

DOI 10.17590/20180614-084508-0

Aktualisierte Risikobewertung zu Gehalten an 1,2-ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Lebensmitteln

Stellungnahme Nr. 020/2018 des BfR vom 14. Juni 2018

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) befasst sich regelmäßig mit der Verunreinigung von Lebensmitteln durch 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA).

PA sind sekundäre Inhaltsstoffe, die von Pflanzen gebildet werden, um Fraßfeinde abzuwehren. In Lebensmitteln sind sie unerwünscht, da sie die Leber schädigen können und im Tierversuch erbgutverändernde (genotoxische) und krebsauslösende (kanzerogene) Wirkungen zeigen.

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat ihre Bewertung zu PA in Lebensmitteln im Juni 2017 aktualisiert und ergänzt. Dabei wurde unter anderem ein neuer Referenzpunkt zur Berechnung von sogenannten *Margin of Exposure* (MOE)-Werten abgeleitet. MOE-Werte sind keine gesundheitsbasierten Grenzwerte, sondern dienen der Priorisierung von Maßnahmen für das Risikomanagement, wie beispielsweise der Kontrolle von Lebensmitteln im Rahmen der amtlichen Lebensmittelüberwachung.

Da selbst geringe Aufnahmemengen erbgutverändernder und krebsauslösender Substanzen, insbesondere bei regelmäßigem Verzehr, mit einer Erhöhung des gesundheitlichen Risikos verbunden sein können, gilt die Empfehlung, die Aufnahme dieser Substanzen so weit zu minimieren, wie dies vernünftigerweise erreichbar ist (ALARA-Prinzip: *as low as reasonably achievable*).

Das BfR hat die Aktualisierung der EFSA geprüft und teilt die Empfehlungen hinsichtlich des neuen Referenzpunktes und MOE-Wertes.

Auf Basis von Berechnungen mit dem neuen Referenzpunkt stellt das BfR fest, dass aus toxikologischer Sicht auch weiterhin eine hohe Priorität darin bestehen sollte, Maßnahmen zu ergreifen, um die PA-Gehalte in Lebensmitteln zu verringern. In Anbetracht der erbgutverändernden und krebsauslösenden Eigenschaften von PA empfiehlt das BfR außerdem, Nahrungsergänzungsmittel auf Basis von PA-bildenden Pflanzen nicht zu verwenden.

Fragen und Antworten zu PA in Lebensmitteln finden sich auf der BfR-Website:

http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_pyrrolizidinalkaloiden_in_lebensmitteln-187302.html

BfR		BfR-Risikoprofil: 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide in Honig, Tee und Nahrungsergänzungsmitteln (Stellungnahme Nr. 020/2018)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung [1] 				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßigem Verzehr von Pyrrolizidin-haltigen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei regelmäßigem Verzehr von Pyrrolizidin-haltigen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln	Die Schwere der Beeinträchtigung kann variieren. [2]				
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 [3]	Kontrollierbar durch Verzicht [3]	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 020/2018 des BfR vom 14. Juni 2018).

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.

[1] Zeile A
Die beschriebenen Risiken treffen vor allem auf Vielverzehrer zu.

[2] Zeile C
Es ist zwischen akuten und chronischen Effekten zu unterscheiden. Die chronischen Effekte sind immer als schwerer zu bezeichnen (Krebs, nicht reversibel).

[3] Zeile E
Das BfR gibt in dieser Stellungnahme keine Empfehlung für Verbraucher. Diese sind in den BfR-FAQ zu PA in Lebensmitteln enthalten. Das BfR empfiehlt zur Risikominimierung Maßnahmen des Risikomanagements. Aus Sicht des BfR sollten PA-Gehalte in den relevanten Lebensmittelgruppen so gering wie möglich gehalten werden.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat 2016 eine gesundheitliche Risikobewertung zu Gehalten an 1,2-ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in verschiedenen Lebensmittelgruppen veröffentlicht (BfR 2016). In dieser kam das BfR zu dem Schluss, dass ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher durch den Verzehr bestimmter Lebensmittel mit hohen PA-Gehalten möglich sei, und daher die PA-Gehalte in einigen Lebensmitteln weiter gesenkt werden sollten. Im Juni 2017 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ihre Bewertung zu PA in Lebensmitteln aktualisiert und ergänzt (EFSA 2017b). Dabei wurde unter anderem ein neues *Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10* (BMDL₁₀) als neuer Referenzpunkt zur Berechnung von *Margin of Exposure* (MOE)-Werten abgeleitet.

In der vorliegenden Stellungnahme führt das BfR aus, inwieweit die Bewertung der EFSA insbesondere hinsichtlich des neuen Referenzpunktes geteilt wird. Außerdem wird beurteilt, welche Auswirkungen sich daraus für die Risikobewertung des BfR aus dem Jahr 2016 ergeben, insbesondere mit Blick auf die MOE-Werte und die Berechnungen zum *Health Based*

Guidance Value (HBGV) für nicht-neoplastische Schädigungen. Des Weiteren hat das BfR anhand von Beispielen dargestellt, welche Aufnahmemengen an PA über den Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) erreicht werden können. Ergänzend wurde berechnet, wie sich eine etwaig zulässige Höchstmenge von 1.000 Mikrogramm pro Kilogramm ($\mu\text{g}/\text{kg}$) für NEM auf die Ausschöpfung des HBGV sowie die MOE-Werte auswirken würde.

2 Ergebnis

Im Rahmen der aktualisierten Risikobewertung zu 1,2-ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Lebensmitteln durch die EFSA wurde ein BMDL_{10} -Wert von $237 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG) und Tag als Referenzpunkt zur Berechnung von *Margin of Exposure* (MOE)-Werten abgeleitet. Sowohl der aus Tierstudien abgeleitete Referenzpunkt als auch die MOE-Werte sind keine gesundheitsbasierten Grenzwerte, sondern dienen der Priorisierung von Risikomanagementmaßnahmen. Für genotoxisch-karzinogene Substanzen wird ein MOE-Wert von 10.000 oder höher prinzipiell als niedrige Priorität für Risikomanagementmaßnahmen angesehen, sofern ein BMDL_{10} -Wert als Referenzpunkt verwendet wurde. Allerdings gilt generell die Empfehlung, die Exposition gegenüber genotoxisch-karzinogen wirkenden Substanzen so weit zu minimieren, wie dies vernünftigerweise erreichbar ist (ALARA-Prinzip: *as low as reasonably achievable*), da selbst geringe Aufnahmemengen, insbesondere bei regelmäßigem Verzehr, mit einer Erhöhung gesundheitlicher Risiken verbunden sein können. Der neue BMDL_{10} -Wert in Höhe von $237 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag wurde auf Grundlage einer erneuten Analyse der Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge hinsichtlich des Auftretens von Hämangiosarkomen der Leber in den chronischen Tierstudien mit Lasiocarpin und Riddelliin (1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide) an Ratten abgeleitet. Für die Neubewertung wurden die aktuellen Empfehlungen zur BMD-Modellierung berücksichtigt, die im Frühjahr 2017 von der EFSA veröffentlicht wurden und aus Sicht der EFSA den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft hinsichtlich Dosis-Wirkungs-Modellierung repräsentieren. Das BfR betrachtet die aktuellen Empfehlungen der EFSA zum Thema BMD-Modellierung ebenfalls als Stand der Wissenschaft und unterstützt daher das empfohlene Vorgehen.

Im konkreten Fall hat die Modellierung der Tumordaten zu Ergebnissen geführt, die sowohl aus statistischer als auch toxikologischer Sicht darauf hindeuten, dass die Daten der Studie mit Riddelliin geeigneter für die Ableitung eines BMDL_{10} -Werts sind als die der Studie mit Lasiocarpin. Das BfR merkt an, dass die der BMD-Modellierung zugrunde liegenden Studien verschiedene Limitationen aufweisen. Diese sind vermutlich die primäre Ursache für die je nach Vorgehen unterschiedlich ausfallenden Ergebnisse. Das BfR folgt den Ausführungen der EFSA und unterstützt den gemäß dem aktuellen Stand der Wissenschaft etablierten BMDL_{10} -Wert von $237 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag als neuen Referenzpunkt zur Berechnung von MOE-Werten. Die MOE-Werte auf Basis des neuen Werts sind etwa dreifach höher als in der BfR-Stellungnahme 2016 ausgewiesen. Aus toxikologischer Sicht sollte aber auch weiterhin die Durchführung von Maßnahmen zur Verringerung der PA-Gehalte in Lebensmitteln priorisiert werden, da über den Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen eine Exposition erreicht werden kann, aus der MOE-Werte deutlich unterhalb von 10.000 resultieren. Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch den Verzehr PA-haltiger Lebensmittel sind auch nach den neuen Berechnungen möglich.

Das BfR unterstützt ebenfalls die Ausführung der EFSA, für Bewertungen gesundheitlicher Risiken durch 1,2-ungesättigte PA weiterhin von einer Äquipotenz hinsichtlich karzinogener Effekte auszugehen, da die gegenwärtige Datenlage (aktuell) keine Aufstellung von Potenzfaktoren hinsichtlich der genotoxisch-karzinogenen Wirkung erlaubt.

Die weiteren Ausführungen der aktuellen EFSA-Stellungnahme werden vom BfR ebenfalls geteilt und sind grundsätzlich im Einklang mit den Aussagen der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2016.

Für die Aufnahme von PA über Nahrungsergänzungsmittel (NEM) sind nach Auffassung des BfR strengere Bewertungskriterien anzulegen als bei Lebensmitteln des allgemeinen Verzehr, da einem fraglichen ernährungsspezifischen oder physiologischen Nutzen die genotoxisch-karzinogenen Wirkungen durch 1,2-ungesättigte PA gegenüber stehen. Daher empfiehlt das BfR grundsätzlich, NEM auf Basis PA-bildender Pflanzen nicht zu verwenden. Von der Empfehlung ausgenommen sind Öl-basierte NEM. In diesen wurden bisher keine 1,2-ungesättigten PA nachgewiesen.

3 Begründung

3.1 Bewertungsansatz

3.1.1 Risikobetrachtung bei Stoffen mit genotoxisch-karzinogenem Wirkmechanismus

Für Verbindungen mit genotoxisch-karzinogenem Wirkmechanismus ist die Ableitung einer gesundheitlich unbedenklichen Aufnahmemenge nicht möglich, da sich bei genotoxischen Stoffen prinzipiell keine untere Wirkschwelle ermitteln lässt. Zur Priorisierung von Risikomanagementmaßnahmen wird in diesen Fällen der *Margin of Exposure* (MOE)-Wert herangezogen. Der MOE-Wert ist der Quotient aus einem geeigneten Referenzpunkt, d.h. einer Dosis, die in diesem Fall mit einem bestimmten Anstieg der Tumorraten assoziiert ist, und der Exposition des Menschen gegenüber dieser Substanz. Als Referenzpunkt wird üblicherweise das *Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10* ($BMDL_{10}$) verwendet (EFSA 2005). Die mathematische Modellierung geeigneter Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung aus chronischen Tierstudien erlaubt die Berechnung der *Benchmark Dose 10* (BMD_{10}), d.h. einer Dosis, die mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von 10 Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe assoziiert ist. $BMDL_{10}$ und *Benchmark Dose Upper Confidence Limit 10* ($BMDU_{10}$) stellen die Grenzen des zugehörigen Konfidenzintervalls dar (EFSA 2017a). Sowohl der $BMDL_{10}$ als auch die MOE-Werte sind keine gesundheitsbasierten Grenzwerte, sondern dienen der Priorisierung von Risikomanagementmaßnahmen. Für genotoxisch-karzinogene Substanzen wird ein MOE-Wert von 10.000 oder höher prinzipiell als niedrige Priorität für Risikomanagementmaßnahmen angesehen, sofern ein $BMDL_{10}$ -Wert als Referenzpunkt verwendet wurde (EFSA 2005).

3.1.2 Wesentliche Ergebnisse ausgewählter Stellungnahmen der EFSA und des BfR

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) veröffentlichte im Jahr 2011 eine Stellungnahme zu PA in Lebensmitteln (EFSA 2011). Im Rahmen dieser Bewertung erfolgte eine ausführliche Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von PA. Die EFSA schlussfolgerte, dass es sich bei 1,2-ungesättigten PA um genotoxische Karzinogene handelt. Als relevanter Endpunkt wurde das vermehrte Auftreten von Hämangiosarkomen bei Ratten identifiziert. Diese wurden sowohl in einer chronischen Tierstudie mit Larsiocarpin (NCI 1978) als auch in einer chronischen Tierstudie mit Riddelliin beobachtet (NTP 2003). Im Rahmen der Stellungnahme wurden die Daten zu Hämangiosarkomen beider Tierstudien einer Dosis-Wirkungs-Modellierung gemäß den Empfehlungen des EFSA-Leitfadens „Use of the benchmark dose approach in risk assessment“ aus dem Jahr 2009 unterzogen (EFSA 2009).

Für Riddelliin konnten relevante Werte mit den Daten weiblicher Ratten erzielt werden. Mit den verwendeten Modellen wurden BMD_{10} -Werte zwischen 0,208 und 0,363 Milligramm pro Kilogramm (mg/kg) Körpergewicht (KG) und Tag und $BMDL_{10}$ -Werte zwischen 0,180 und 0,299 mg/kg KG und Tag ermittelt.

Für Lasiocarpin konnten relevante Werte mit den Daten männlicher Ratten erzielt werden. Mit den verwendeten Modellen wurden hier BMD_{10} -Werte zwischen 0,103 und 0,260 mg/kg KG und Tag und $BMDL_{10}$ -Werte zwischen 0,002 und 0,200 mg/kg KG und Tag ermittelt. Die Spanne zwischen BMD_{10} und $BMDL_{10}$ war allerdings bei den Modellen, welche die niedrigsten $BMDL_{10}$ -Werte lieferten, sehr groß. Dies deutet aus Sicht der EFSA auf relativ große Unsicherheiten hinsichtlich der mathematischen Modellierung hin. Der niedrigste $BMDL_{10}$ -Wert, der mit einem Modell (multistage model, unrestricted) erhalten wurde, das aus Sicht der EFSA eine akzeptable Modellierung erlaubte, lag bei 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag. Der Wert von 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag war somit der niedrigste sinnvoll abgeleitete $BMDL_{10}$ -Wert und wurde daher als Referenzpunkt für die Berechnung des MOE herangezogen.

Im Rahmen der Risikobewertung wurden die Gehaltsdaten sämtlicher erfasster 1,2-ungesättigter PA als Summe betrachtet und es wurde von einer Äquipotenz hinsichtlich kanzerogener Effekte ausgegangen. Auf Grundlage von MOE-Werten unterhalb von 10.000 schlussfolgerte die EFSA, dass bei Kleinkindern und Kindern mit einem hohen Honigverzehr, gesundheitliche Risiken hinsichtlich kanzerogener Effekte möglich seien. Eine Bewertung weiterer Lebensmittelgruppen war nicht möglich, da zu diesem Zeitpunkt keine belastbaren Gehaltsdaten verfügbar waren.

Neben der Bewertung möglicher Risiken durch die chronische Aufnahme von 1,2-ungesättigten PA, wurden im Rahmen der Stellungnahme der EFSA aus dem Jahr 2011 ebenfalls mögliche akut-toxische Wirkungen betrachtet. Basierend auf zwei Fallberichten am Menschen wurden PA-Dosen identifiziert, die bereits nach kurzfristiger Aufnahme mit ausgeprägten gesundheitsschädlichen Effekten assoziiert waren. Derartige Dosen liegen im Bereich von etwa 1-3 mg/kg KG und Tag. Da die maximale Exposition gegenüber 1,2-ungesättigten PA aus Honig um mindestens vier Größenordnungen unterhalb dieses Dosisbereichs lag, schlussfolgerte die EFSA, dass akut-toxische Wirkungen durch die Aufnahme von 1,2-ungesättigten PA über Honig wenig wahrscheinlich seien (EFSA 2011).

Durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde zuletzt 2016 eine Stellungnahme zu 1,2-ungesättigten PA in Lebensmitteln veröffentlicht (BfR 2016). Im Rahmen dieser Bewertung wurde die durch die EFSA durchgeführte Dosis-Wirkungs-Modellierung der Tumorbefunde aus den Studien mit Riddelliin und Lasiocarpin gemäß den Empfehlungen des EFSA-Leitfadens „Use of the benchmark dose approach in risk assessment“ aus dem Jahr 2009 überprüft (EFSA 2009). Der von der EFSA im Jahr 2011 abgeleitete $BMDL_{10}$ -Wert von 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag wurde auch seitens des BfR als geeigneter Referenzpunkt für die Berechnung von MOE-Werten angesehen.

Auf Grundlage neuer Daten zu Gehalten an 1,2-ungesättigten PA konnten in dieser Stellungnahme auch weitere Lebensmittelgruppen für die Risikobewertung berücksichtigt werden. Einen bedeutenden Anteil an der Gesamtaufnahme von 1,2-ungesättigten PA hatten bei Kindern insbesondere Kräutertee, Schwarztee und Honig. Bei Erwachsenen trugen insbesondere Kräutertee und Schwarztee zur Aufnahme 1,2-ungesättigter PA bei. Daneben wurden Nahrungsergänzungsmittel (NEM), hier insbesondere solche NEM, die auf Basis PA-bildender Pflanzen hergestellt werden, als eine wichtige Expositionsquelle identifiziert. Aufgrund von MOE-Werten deutlich unterhalb von 10.000 sowohl bei Kindern als auch bei Er-

wachsenen wurde in dieser Stellungnahme auf ein mögliches Risiko hinsichtlich kanzerogener Wirkungen bei hohem Verzehr von Lebensmitteln mit hohen PA-Gehalten hingewiesen.

Der von der EFSA identifizierte Dosisbereich von 1-3 mg/kg KG und Tag, bei dem mit dem Auftreten akut-toxischer Effekte bereits nach kurzfristiger Aufnahme gerechnet werden muss, wurde vom BfR bestätigt. Es wurde geschlussfolgert, dass das Auftreten akut-toxischer Wirkungen bei bestimmten NEM mit hohen Gehalten an 1,2-ungesättigten PA in Betracht gezogen werden müsse. Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Bewertung auf Grundlage von Leberschädigungen (Hepatocytomegalie) während der Langzeitstudie mit Riddelliin an Ratten ein *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) von 10 µg/kg KG und Tag ermittelt. Unter Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 wurde ein gesundheitsbezogener Richtwert (*Health Based Guidance Value, HBGV*) von 0,1 µg/kg KG und Tag für nicht-neoplastische Schädigungen abgeleitet. Sowohl für Kinder als auch für Erwachsene war bei Betrachtung von Vielverzeichern hoch belasteter Produkte eine Überschreitung dieses HBGV zu verzeichnen (BfR 2016).

Nachdem von der EFSA im Jahr 2016 bereits neue Daten zu Gehalten an 1,2-ungesättigten PA sowie zur Exposition gegenüber 1,2-ungesättigten PA aus mehreren Lebensmittelgruppen veröffentlicht worden waren, wurde die Risikobewertung von 1,2-ungesättigten PA in Lebensmitteln durch die EFSA 2017 aktualisiert. Dabei wurden neben Honig auch Tee, Kräutertee und NEM berücksichtigt. Eine umfassende Aktualisierung der Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von 1,2-ungesättigten PA erschien aus Sicht der EFSA nicht erforderlich. Aufgrund der im Frühjahr 2017 veröffentlichten Aktualisierung des EFSA-Leitfadens zum Thema Dosis-Wirkungs-Modellierung („Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment“) wurde aber eine erneute Modellierung der Dosis-Wirkungs-Daten unter Beachtung der aktuellen Empfehlungen als notwendig angesehen (EFSA 2017b).

Es erfolgte eine erneute Dosis-Wirkungs-Modellierung der Tumorbefunde aus den Studien mit Riddelliin (NTP 2003) und Lasiocarpin (NCI 1978). Mit den verwendeten Modellen (gemäß aktueller Empfehlung) und unter Anwendung von *Model Averaging* (Mittelung der Befunde der genutzten Modelle anstelle der Auswahl einzelner Modelle, gemäß aktueller Empfehlung) wurde für Riddelliin ein BMD₁₀-Konfidenzintervall (BMDL₁₀-BMDU₁₀) von 237-548 µg/kg KG und Tag (Hämangiosarkome der Leber bei weiblichen Ratten) ermittelt.

Für Lasiocarpin reichte die Spanne von 8-343 µg/kg KG und Tag (Hämangiosarkome der Leber bei männlichen Ratten). Das große Konfidenzintervall bei der Modellierung der Daten aus der Studie mit Lasiocarpin deutet auf relativ große Unsicherheiten hinsichtlich der mathematischen Modellierung hin, was aus Sicht der EFSA zu einem zu niedrigen BMDL₁₀-Wert führt. Primäre Ursache für das große Konfidenzintervall ist vermutlich die unzureichende Datenqualität der zugrunde liegenden Studie.

Das Konfidenzintervall, welches aus der Dosis-Wirkungs-Modellierung der Daten aus der Riddelliin-Studie resultiert, ist deutlich kleiner und daher aus Sicht der EFSA für die Ableitung eines Referenzpunktes grundsätzlich besser geeignet. Die teilweise Überlappung beider Konfidenzintervalle wurde zudem als Hinweis auf ein vermutlich vergleichbares kanzerogenes Potenzial von Lasiocarpin und Riddelliin gedeutet.

Um diesbezüglich weitere Erkenntnisse zu gewinnen, wurden außerdem BMD₃₀-Werte und die zugehörigen Konfidenzintervalle für beide Substanzen berechnet. Die mit diesen stärkeren Effekten assoziierten Dosen lagen für Lasiocarpin (BMD₃₀: 491 µg/kg KG und Tag, Konfidenzintervall: 211-811 µg/kg KG und Tag) und Riddelliin (BMD₃₀: 435 µg/kg KG und Tag, Konfidenzintervall: 373-622 µg/kg KG und Tag) deutlich enger beieinander, was aus Sicht

der EFSA auf eine ähnliche kanzerogene Potenz beider Substanzen hindeutet. Da aus Sicht der EFSA bei beiden Substanzen von einer vergleichbaren kanzerogenen Potenz auszugehen ist, die Daten der Riddelliin-Studie aber unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen zur Dosis-Wirkungs-Modellierung eine bessere Modellierung der Tumorbefunde erlauben, wurde in dieser Stellungnahme seitens der EFSA der BMDL₁₀-Wert von 237 µg/kg KG und Tag, der aus der Riddelliin-Studie abgeleitet wurde, als neuer Referenzpunkt für die Berechnung von MOE-Werten festgelegt.

Im Rahmen der EFSA-Stellungnahme wurde zudem angemerkt, dass für die Risikobewertung weiterhin die Gehaltsdaten sämtlicher erfasster 1,2-ungesättigter PA als Summe betrachtet werden sollten und weiterhin von einer Äquipotenz hinsichtlich kanzerogener Effekte ausgegangen werden müsse. Zwar gebe es Hinweise, dass Lasiocarpin und Riddelliin zu den 1,2-ungesättigten PA mit besonders hoher kanzerogener Potenz gehören könnten, die derzeitige Datenlage erlaube aber keine belastbaren Aussagen, die die Ableitung von Potenzfaktoren rechtfertigen würde.

Auch auf Grundlage des im Vergleich mit den älteren Stellungnahmen höheren Referenzpunktes errechneten sich im Rahmen der aktualisierten EFSA-Stellungnahme für Vielverzehrer hochbelasteter Produkte MOE-Werte deutlich unterhalb von 10.000. Ein Risiko hinsichtlich kanzerogener Wirkungen erschien der EFSA daher unter bestimmten Verzehrbedingungen als möglich.

Bestimmte NEM wurden auch in dieser Stellungnahme als eine relevante Expositionsquelle angesehen, und es wurde geschlussfolgert, dass das Auftreten akut-toxischer Wirkungen durch Verzehr bestimmter NEM, die auf PA-bildenden Pflanzen basieren, möglich sei (EFSA 2017b).

3.1.3 Limitationen der Kanzerogenitätsstudien

Gegenwärtig sind nur zwei chronische Studien mit Lasiocarpin (NCI 1978) bzw. Riddelliin (NTP 2003) verfügbar, in denen das kanzerogene Potenzial von 1,2-ungesättigten PA nach oraler Aufnahme untersucht wurde. Diese weisen verschiedene Limitationen auf, die v. a. auch Einfluss auf die Dosis-Wirkungs-Modellierung nehmen.

In der Rattenstudie mit Lasiocarpin wurden drei Dosisgruppen und eine Kontrollgruppe untersucht (NCI 1978). Die Gruppengröße je Dosisgruppe war mit 24 Tieren je Geschlecht sehr klein. Außerdem war ein hohes Maß an früher substanzbedingter Mortalität zu verzeichnen. Diese verhinderte aus Sicht der EFSA bei den weiblichen Ratten eine adäquate Detektion der Tumorbildung vollständig. Ein Einfluss auf die Detektion bei den männlichen Tieren – insbesondere bei den hohen Dosen – wurde für möglich erachtet. Eine weitere Limitation hinsichtlich der Modellierung ist aus Sicht der EFSA dadurch gegeben, dass die Tumorraten bei allen Dosisgruppen deutlich oberhalb des zu ermittelnden *Benchmark Response* von 10 Prozent zusätzlicher Tumorraten liegen (EFSA 2017b).

In der Rattenstudie mit Riddelliin wurden bei den weiblichen Tieren fünf Dosisgruppen und eine Kontrollgruppe untersucht (NTP 2003). Bei den männlichen Tieren wurde hingegen nur die Hochdosisgruppe und eine Kontrollgruppe betrachtet, weshalb diese Daten keine Dosis-Wirkungs-Modellierung ermöglichen. Je Dosisgruppe wurden 50 Tiere eingesetzt, was auch aus heutiger Sicht als adäquat anzusehen ist. Auch in dieser Studie wurde in der Hochdosisgruppe eine erhöhte frühe Mortalität beobachtet. Da aber zeitgleich eine hohe Tumorraten in dieser Dosisgruppe zu verzeichnen war, schlussfolgerte die EFSA, dass die Mortalität in dieser Studie die Detektion von Tumoren weniger stark beeinträchtigt als in der Studie mit Lasi-

ocarpin. Limitationen hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Modellierung ergeben sich in diesem Fall allerdings dadurch, dass nur in den beiden höchsten untersuchten Dosisgruppen Tumoren beobachtet wurden (EFSA 2017b).

3.1.4 Standpunkt des BfR zur neuen Bewertung der EFSA

Im Rahmen der aktualisierten Risikobewertung zu 1,2-ungesättigten PA in Lebensmitteln durch die EFSA wurde ein neuer BMDL₁₀-Wert von 237 µg/kg KG und Tag als Referenzpunkt zur Berechnung von MOE-Werten abgeleitet (EFSA 2017b). Dieser BMDL₁₀-Wert wurde nach erneuter Analyse der Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge hinsichtlich des Auftretens von Hämangiosarkomen der Leber in den Studien mit Lasiocarpin und Riddelliin an Ratten unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen zur BMD-Modellierung abgeleitet, die im Frühjahr 2017 von der EFSA veröffentlicht wurde (EFSA 2017a) und aus Sicht der EFSA den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft hinsichtlich Dosis-Wirkungs-Modellierung repräsentiert.

Der Leitfaden „*Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment*“ enthält gegenüber dem früheren Leitfaden aus dem Jahr 2009, der bei den Bewertungen von PA durch die EFSA und das BfR bis zum Jahr 2016 berücksichtigt wurde, zahlreiche Veränderungen insbesondere mit Blick auf die zu verwendenden mathematischen Modelle und statistischen Grundannahmen. Besonders relevant ist aber die Neuerung, dass gemäß aktueller Empfehlung nicht mehr die Befunde einzelne Modelle auf Grundlage toxikologischer und statistischer Überlegungen ausgewählt werden, sondern vielmehr alle Berechnungen über einen Ansatz der Modellmittelung (*Model Averaging*) in das Endergebnis (BMD, BMDL, BMDU) einfließen. Die Empfehlungen repräsentieren aus Sicht der EFSA den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft hinsichtlich Dosis-Wirkungs-Modellierung. Das BfR betrachtet die aktuellen Empfehlungen der EFSA zum Thema BMD-Modellierung ebenfalls als Stand der Wissenschaft und unterstützt daher das empfohlene Vorgehen.

Im konkreten Fall hat die Modellierung der Tumordaten, wie bereits oben beschrieben, zu Ergebnissen geführt, die sowohl aus statistischer als auch toxikologischer Sicht darauf hindeuten, dass die Daten der Studie mit Riddelliin geeigneter für die Ableitung eines BMDL₁₀-Werts sind. Das BfR merkt an, dass die der BMD-Modellierung zugrunde liegenden Studien verschiedene Limitationen aufweisen. Diese sind vermutlich die primäre Ursache für die je nach Vorgehen unterschiedlich ausfallenden Ergebnisse. Das BfR folgt den Ausführungen der EFSA und unterstützt den gemäß dem Stand der Wissenschaft etablierten BMDL₁₀-Wert von 237 µg/kg KG und Tag als neuen Referenzpunkt zur Berechnung von MOE-Werten.

Daneben folgt das BfR einer weiteren Ausführung der EFSA, dass für Risikobewertungen weiterhin bei allen 1,2-ungesättigten PA von einer vergleichbaren kanzerogenen Potenz ausgegangen werden sollte, da die aktuelle Datenlage keine Aufstellung von Potenzfaktoren hinsichtlich der genotoxisch-kanzerogenen Wirkung erlaubt.

Die weiteren Ausführungen der aktuellen EFSA-Stellungnahme sind grundsätzlich im Einklang mit den Aussagen der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2016 und werden daher vom BfR ebenfalls geteilt.

3.2 Aktualisierte Risikobewertung auf Basis des neuen Referenzpunktes

Die Tabellen zur Gesamtaufnahme von 1,2-ungesättigten PA und MOE-Werten bei Kindern und Erwachsenen (Tabellen 7-9 der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2016), die auf

Verzehrdaten von VEL¹ (Kinder im Alter zwischen 6 Monaten bis unter 5 Jahren, die nicht mehr gestillt wurden) und NVS II² (Erwachsene) basieren, wurden unter Berücksichtigung des neuen Referenzpunktes von 237 µg/kg KG und Tag aktualisiert.

Tabelle 1: PA-Gesamtaufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen (Basis: Verzehrer von Kräutertee (nns[#]))

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,019	0,079	0,026	0,108
MOE**	12.159	2.991	8.989	2.197

nns = nicht näher spezifiziert

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehrs, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzpunkt BMDL₁₀ = 237 µg/kg KG/Tag (EFSA 2017b).

Tabelle 2: PA-Gesamtaufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen (Basis: Verzehrer von Rooibos-tee)

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,022	0,080	0,038	0,135
MOE**	10.860	2.949	6.178	1.760

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehrs, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzpunkt BMDL₁₀ = 237 µg/kg KG/Tag (EFSA 2017b).

Tabelle 3: PA-Gesamtaufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen (Basis: Verzehrer von Schwarz-tee)

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,021	0,083	0,029	0,113
MOE**	11.286	2.855	8.172	2.097

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehrs, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzwert BMDL₁₀ = 237 µg/kg KG/Tag (EFSA 2017b).

¹ Verzehrstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln

² Nationale Verzehrstudie II

In der BfR-Stellungnahme 2016 sind in Anhang 3 statistische Kennwerte der NEM-Proben aufgeführt. Bedingt durch einen vorgeschlagenen Höchstgehalt von 1.000 µg/kg in NEM wurde diese Tabelle um die Spalten „N>1000“ (Anzahl Proben über 1.000 µg/kg) und „N(%)>1000“ (Prozent Proben über 1.000 µg/kg) ergänzt (**Tabelle 4**). Es kann festgestellt werden, dass 16 Prozent (30 von 191) der vorliegenden NEM-Proben den vorgeschlagenen Höchstgehalt von 1.000 µg/kg überschreiten und damit bei Einführung des Höchstgehalts nicht mehr verkehrsfähig wären.

Tabelle 4: PA-Daten von Nahrungsergänzungsmitteln

	N	% > LOD ³	Min in µg/kg	Median	MW	Max	N> 1000	N(%)> 1000
Alle NEM	191	60	< LOD	7,6	49.168	2.410.275	30	16
Bienenprodukte (Pollen, Bienenharz, Gelée Royal)	29	66	< LOD	4,8	243	1.911	3	10
NEM ohne PA-produzierende Pflanzen (Trockenprodukt ohne Pflanzenextrakte)	107	63	< LOD	11,4	317,6	8.488,10	8	7
NEM mit PA-produzierenden Pflanzen (Trockenprodukt ohne Pflanzenextrakte)	18	78	< LOD	39	196.534	2.410.275	6	33
NEM ohne PA-produzierende Pflanzen (Trockenprodukt Tee*)	1	100			17.973		1	100
NEM mit PA-produzierenden Pflanzen (Trockenprodukt Tee**)	12	100	13.485	121.954	482.880	2.332.557	12	100
*NEM ohne PA-produzierende Pflanzen, zubereitet als Teeaufguss	1	100			239,6		0	0
**NEM mit PA-produzierenden Pflanzen, zubereitet als Teeaufguss	12	100	179,8	1.626,00	6.438,4	31.101	7	58

Weiterhin wurde Tabelle 10 der Stellungnahme (BfR 2016) überarbeitet, indem aus den verschiedenen Produktgruppen für jeweils ein konkretes Produkt auf Basis der empfohlenen täglichen Verzehrsmenge und einem Gehalt von 1.000 µg/kg eine tägliche Aufnahme berechnet wurde (**Tabelle 5**). Diese wurde ins Verhältnis zur Gesamtaufnahme von 1,2-ungesättigten PA über Lebensmittel gesetzt. Dafür wurde der Median der Gesamtaufnahme auf Basis der erwachsenen Verzehrer von Kräutertee (nns⁴) in Höhe von 0,026 µg/kg KG und Tag gewählt. Die Wahl der Verzehrer von Rooibostee oder Schwarztee als Basis für den Vergleich würde geringfügig niedrigere Werte liefern.

³ LOD: Limit of detection

⁴ nns = nicht näher spezifiziert

Tabelle 5: PA-Aufnahme über NEM in µg/kg KG und Tag

Präparat	Dosis pro Tag		Gehalt	Aufnahme	zu erwartender MOE*	Verhältnis zur Gesamtaufnahme von 0,026 µg/kg KG/Tag**
		g	µg/kg	µg/kg KG und Tag		
Bienenprodukt	1 Teelöffel	10	1.000	0,167	1.419	642
trockenes Produkt (NEM mit PA-produzierenden Pflanzen)	2 Kapseln	0,5	1.000	0,008	29.625	31
trockenes Produkt (NEM ohne PA-produzierende Pflanzen)	1 Dragee	0,18	1.000	0,003	79.000	12
Trockenprodukt Tee	1 Teebeutel	2	1.000	0,033	7.182	127

*zusätzlich zur Aufnahme über Lebensmittel

** bezogen auf das in Tabelle 1 dargestellte Szenario auf Basis: Verzehrer von Kräutertee (nns)

Der Vergleich mit der Gesamtaufnahme über Lebensmittel erlaubt eine Einschätzung, ob der vorgeschlagene Höchstgehalt für NEM als angemessen beurteilt werden kann.

3.3 Abschließende Bewertung

3.3.1 Auswirkungen des neuen Referenzpunktes auf die frühere Risikobewertung des BfR zu 1,2-ungesättigte PA in Lebensmitteln

Der durch die EFSA neu abgeleitete Referenzpunkt in Form des BMDL₁₀-Werts von 237 µg/kg KG und Tag hat primär Auswirkungen auf die in der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2016 errechneten MOE-Werte, da der BMDL₁₀-Wert hier die Berechnungsgrundlage darstellt. Die MOE-Werte sind auf Basis des neuen Werts etwa dreifach höher als in der BfR-Stellungnahme 2016 ausgewiesen. Aus toxikologischer Sicht sollte aber auch weiterhin die Durchführung von Maßnahmen zur Verringerung der PA-Gehalte in Lebensmitteln priorisiert werden, da über den Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen eine Exposition erreicht werden kann, aus der MOE-Werte deutlich unterhalb von 10.000 resultieren. Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch den Verzehr PA-haltiger Lebensmittel sind auch nach den neuen Berechnungen möglich.

Der für die Betrachtungen zur akuten Toxizität herangezogene Dosisbereich von 1-3 mg/kg KG und Tag wurde sowohl von der EFSA als auch vom BfR aus Fallberichten am Menschen abgeleitet. Der neu abgeleitete BMDL₁₀-Wert aus der Tierstudie mit Riddelliin hat somit auf diese Betrachtungen keinen Einfluss.

Der im Rahmen der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2016 abgeleitete HBGV von 0,1 µg/kg KG und Tag für nicht-neoplastische Effekte basiert auf nicht-neoplastischen Veränderungen in der Leber, die in der Langzeitstudien mit Riddelliin an Ratten beobachtet wurden. Dem HBGV liegt ein klassisch abgeleiteter NOAEL von 10 µg/kg KG und Tag zugrunde. Der neue BMDL₁₀-Wert hat daher auf die Betrachtungen, die auf dem HBGV basieren, ebenfalls keine Auswirkungen.

3.3.2 Grundsätzliche Betrachtung zur Risikobewertung der PA-Aufnahmen durch NEM

Der Vergleich der Aufnahme von 1,2-ungesättigten PA durch NEM mit einem angenommenen PA-Gehalt von 1.000 µg/kg (vorgeschlagener Höchstgehalt für NEM) mit der Gesamtaufnahme von PA über andere Lebensmittel zeigt, dass NEM auch bei Einhaltung dieses Höchstwertes wesentlich zur PA-Aufnahme beitragen würden. Der Beitrag könnte sogar ein Vielfaches der Gesamtaufnahme von 1,2-ungesättigten PA über andere Lebensmittel ausmachen.

Für die Aufnahme von 1,2-ungesättigten PA über Nahrungsergänzungsmittel sind nach Auffassung des BfR strengere Bewertungskriterien anzulegen als für Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs, da einem fraglichen ernährungsspezifischen oder physiologischen Nutzen die genotoxisch-karzinogenen Wirkungen durch 1,2-ungesättigte PA gegenüber stehen. Daher empfiehlt das BfR, NEM von PA-bildenden Pflanzen grundsätzlich nicht zu verwenden. Von der Empfehlung ausgenommen sind Öl-basierte NEM. In diesen wurden bisher keine 1,2-ungesättigten PA nachgewiesen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide:

Fragen und Antworten vom 25. September 2017

http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_pyrrolizidinalkaloiden_in_lebensmitteln-187302.html

Stellungnahme des BfR vom 28. September 2016

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-gehalte-in-lebensmitteln-sollen-nach-wie-vor-so-weit-wie-moeglich-gesenkt-werden.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4 Referenzen

- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2016). Pyrrolizidinalkaloide: Gehalte in Lebensmitteln sollen nach wie vor so weit wie möglich gesenkt werden. *Stellungnahme Nr. 030/2016 des BfR vom 28. September 2016.*
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. Request No EFSA-Q-2004-020, adopted on 18 October 2005. *The EFSA Journal* **282**.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2009). Use of the benchmark dose approach in risk assessment: Guidance of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-232) Adopted on 26 May 2009. *EFSA Journal* **1150**: 1-72.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2017a). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* **15(1)**: 4658: 1-41.

- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2011). Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* **9(11)**: 2406.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2017b). Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. *EFSA Journal* **15(7)**: 4908.
- NCI (National Cancer Institute) (1978). Bioassay of lasiocarpine for possible carcinogenicity. *Carcinogenesis Technical Report Series* **39 (NCI-CG-TR-39; DHEW Publication No. (NIH) 78-839)**.
- NTP (US National Toxicology Program) (2003). NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of Riddelliine (CAS No. 23246-96-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage studies). *NTP Technical Report Series* **508 (NIH Publication No. 03-4442)**.

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.