

Brotaufstriche mit Zusatz von Phytostanolestern

Aktualisierte Stellungnahme des BgVV vom 14. September 2001

Dem BgVV liegt ein Antrag auf Allgemeinverfügung nach § 47a für das Inverkehrbringen von Brotaufstrichen vor, denen Phytostanolester zugesetzt wurden. Der Antragsteller sieht vor, die Produkte nach § 4a Diät-VO anzuzeigen. Für die Produkte wird eine diätetische Zweckbestimmung zur Ernährung bei Störungen des Fettstoffwechsels beansprucht. Mit den Antragsunterlagen wurden Etikettenentwürfe, ein wissenschaftliches Gutachten über die Verwendung pflanzlicher Stanolester in Lebensmitteln und umfangreiche wissenschaftliche Unterlagen zum Nachweis der ausgelobten Wirksamkeit und gesundheitlichen Unbedenklichkeit eingereicht.

Die in Rede stehenden Produkte werden nach Angaben des Antragstellers bereits in Finnland, Großbritannien, den Benelux-Ländern und Irland rechtmäßig als Lebensmittel vertrieben. Die Unterlagen enthalten Etiketten in den jeweiligen Landessprachen und Kopien der Bescheide der finnischen, britischen, belgischen und holländischen zuständigen Behörden sowie eine Auskunft der EU-Kommission, dass es sich bei Phytostanolestern nicht um neuartige Lebensmittelzutaten entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und Lebensmittelzutaten handelt.

Das BgVV nimmt zur Verwendung von Phytostanolestern in Brotaufstrichen wie folgt Stellung:

Ergebnis

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes hält es das BgVV für erforderlich, dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Zulassung von Phytostanolestern in Lebensmitteln auf pflanzliche Streichfette begrenzt wird. Es sollten analoge Etikettierungsvorschriften wie für Streichfette mit Phytosterolestern erlassen und Auflagen zur Durchführung eines Post-Marketing Surveillance erteilt werden.

Begründung

Aus den dem BgVV vorliegenden Daten zur Sicherheitsbewertung ergeben sich keine Hinweise auf negative gesundheitliche Wirkungen durch Phytostanolester für Erwachsene, wenn sich der Verzehr, verabreicht in pflanzlichen Streichfetten, in den vom Antragsteller empfohlenen Mengen von 2-3 g pro Tag bewegt. Für die Bewertung von Sicherheitsrisiken bei Langzeitanwendungen und möglicher kumulativer Aufnahme von Phytostanolestern durch sich ergänzende Lebensmittel (z.B. phytostanolhaltiger Brotaufstrich auf phytostanolhaltiger Margarine) ist die Datenlage nicht ausreichend. Aus den vorgelegten Studien ist ferner nicht ersichtlich, ob die Zufuhr von Phytostanolestern für Menschen mit normalen Cholesterinspiegeln und extrem cholesterinarter Ernährung (Vegetarier und Veganer), Kinder und Heranwachsende, sowie Menschen unter zusätzlicher cholesterinsenker Therapie langfristig zu gesundheitlichen Nachteilen führen kann.

Für die abschließende toxikologische Bewertung der Stanolester-Präparationen auf Tallölbasis sind ergänzende Daten, insbesondere Angaben zu den Spezifikationen erforderlich.

Im Übrigen ist das BgVV der Auffassung, dass in Anbetracht der zahlreichen in der EU vorliegenden Anträge auf Inverkehrbringen unterschiedlicher Produkt-Kategorien mit pflanzlichen Sterolen sowie Sterolestern auch der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der Europäischen-Kommission (SCF) zu Fragen der Spezifikationen, möglicher Kombinationseffekte der verschiedenen Lebensmittel mit Sterolen/Stanolen sowie zur Frage möglicher Risiken als Folge einer kumulativen Aufnahme gehört werden sollte.

Toxikologische Bewertung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen mit Phytostanolestern zusammengefasst:

Genotoxizität

In Tests auf Genmutationen mit *Salmonella typhimurium* (Ames-Test) und Säugerzellen (Maus-Lymphoma-TK-Assay) sowie im in vitro-Test auf Chromosomenaberrationen mit Zellen des Chinesischen Hamsters (CHO) zeigten Stanolester-Präparationen auf Basis von Tallöl sowie pflanzlichen Ölen keine genotoxische Wirkung. Die in den Studien eingesetzten Stanolester-Chargen waren dieselben, die auch in den 90 Tage-Studien (s.u.) verwendet wurden.

Akute Toxizität

In Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität (Limit-Test) an Ratten induzierten Stanolester-Präparationen auf Basis von Tallöl und pflanzlichen Ölen in einer Dosis von 2000 mg/kg KG keine toxikologisch relevanten Effekte. Die Reinheit der Testmaterialien wurde mit 99% angegeben, zur Zusammensetzung wurden jedoch keine Angaben gemacht. Mit denselben Präparationen wurden darüber hinaus Studien zur akuten dermalen Toxizität mit Ratten, zur Haut- und Augenreizung mit Kaninchen sowie zur Sensibilisierung mit Meer-schweinchen durchgeführt, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Kurzzeit-Toxizität

Es wurden 14- und 90-tägige Fütterungsstudien an Ratten mit Stanolestern auf Basis von Tallöl sowie pflanzlichen Ölen durchgeführt.

Zur Zusammensetzung der Testmaterialien wurden folgende Angaben gemacht:

	Tallöl-Stanolester		Pflanzl. Öle-Stanolester		
	14 Tage	90 Tage	14 Tage	90 Tage	
Reinheit	ca. 99,0%	ca. 99,0%	ca. 97-98,0%	ca. 99,0%	
Stanole gesamt	58,2%	59,6%	54,6%	56,2%	(g/100 g Fett)
Sterole gesamt	2,8%	2,8%	2,7%	2,9%	(g/100 g Fett)
Fettsäuren gesamt	38,3%	37,6%	41,5%	40,9%	(100% minus Stanole u. Sterole ges.)

Anteile einzelner Stanole/Sterole bezogen auf die Stanol/Sterol-Fraktion (von uns berechnet aus den Mengen/100 g Fett):

Sitostanol	85,2%	86,7%	64,0%	66,2%
Campestanol	8,8%	6,9%	29,3%	27,1%
Sitosterol	3,0%	3,4%	3,2%	3,0%
Campesterol	1,5%	1,1%	1,4%	1,4%

Sitostene		0,1%	0,5%	0,3%
Sitostane	1,3%	1,5%	1,0%	0,7%
Brassicasterol	0,2%			0,3%
Stigmasterol				0,1%
Unbekannte	0,1%	0,4%	0,6%	0,8%

In der 90 Tage-Studie erhielten die Tiere eine Diät mit 0%, 0,34%, 1,68% oder 8,39% Tallöl-Stanolestern bzw. 0%, 0,36%, 1,78% oder 8,91% Stanolestern auf Basis pflanzlicher Öle. Dies entspricht nach Angaben des Antragstellers Dosen von 0%, 0,2%, 1% bzw. 5% Stanol. Die Diäten wurden mit Rapsöl versetzt, um einen gleichwertigen Gehalt an zugeführter Energie zu erreichen. Abgesehen vom üblichen Testprogramm wurden zusätzliche relevante Parameter geprüft (Konzentrationen von Cholesterol, pflanzlichen Stanolen und Sterolen, β -Karotin, Vitamin A, E, D und K_1 im Plasma, Vitamin A, E und D in der Leber, Konzentration von neutralen Steroiden, freien und veresterten Sterolen und Stanolen sowie Gallensäuren in den Faeces, Länge des östrischen Zyklus). Darüber hinaus wurden spezifische histopathologische Untersuchungen der weiblichen Reproduktionsorgane vorgenommen.

Männliche Tiere mit Stanolestern zeigten statistisch signifikant erniedrigte Cholesterol- (gesamt und HDL) und Phospholipid-Konzentrationen im Plasma. In beiden Geschlechtern waren die Plasma-Konzentrationen der pflanzlichen Sterole (Campesterol, Sitosterol und Stigmasterol) erniedrigt, die Ausscheidung über die Faeces erhöht. Die Konzentrationen von Sitostanol (Sitostanol plus ?⁵-Avenasterol) im Plasma war erhöht, die von Campestanol nur bei Verabreichung von Stanolestern auf Basis pflanzlicher Öle. In den Faeces waren die Stanolester-Gehalte erniedrigt. Männliche Tiere mit 5% hatten geringfügig erniedrigte absolute Nieren-Gewichte. Männchen aller Dosisgruppen wiesen geringere relative und absolute Leber-Gewichte auf, einhergehend mit einem geringeren Glykogen-Gehalt. Bei Weibchen mit Phytostanolen aus pflanzlichen Ölen wurden Erweiterungen des Uterus-Lumens festgestellt. In beiden Geschlechtern der 5%-Gruppe waren die Plasma-Konzentrationen von Vitamin E und Vitamin K_1 um mindestens 50% sowie von Vitamin D um etwa 15% erniedrigt. Ebenso waren die Gehalte von Vitamin D und E in der Leber um etwa 20% bzw. 55% erniedrigt (Vitamin K_1 wurde nicht bestimmt).

Die Autoren des Studienberichts bewerteten die mittlere Konzentration von 1% Stanol im Futter entsprechend einer Dosis von ca. 0,5 g/kg Körpergewicht (KG)/Tag als NOAEL (no-observed-adverse-effect level).

Reproduktionstoxizität

Es wurde eine Studie zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität/Teratogenität) sowie eine 2-Generationen-Studie an Ratten mit Stanolestern auf Basis pflanzlicher Öle folgender Zusammensetzung durchgeführt:

Reinheit	ca. 99%
Stanole gesamt	57,1% (g/100 g Fett)
Sterole gesamt	1% (g/100 g Fett)
Fettsäuren gesamt	42% (100% minus 58% Stanole und Sterole gesamt)

Anteil einzelner Stanole/Sterole bezogen auf die Stanol-/Sterol-Fraktion:

Sitostanol	68%	(ca. 40 g/100 g Fett)
Campestanol	29,6%	(ca. 17 g/100 g Fett)
Sitosterol	0,9%	(ca. 0,5 g/100 g Fett)
Campesterol	0,7%	(ca. 0,4 g/100 g Fett)
Sitostane 0,3% und unbekannte Sterole 0,5%		

In der Studie zur Embryotoxizität und Teratogenität erhielten die Tiere während der Trächtigkeit (Tag 0-21) Futter mit 0%, 1,75%, 4,38% und 8,76% Stanolester, das entspricht 0%, 1%, 2,5% und 5% Stanol. Der Autor gelangte zu der Einschätzung, dass bis zur höchsten Konzentration im Futter von 8,76% Stanolester bzw. 5% Stanol keine schädlichen Auswirkungen auf die Entwicklung der Tiere auftraten.

In der 2-Generationen-Studie, in der die Tiere der F₀ und F₁-Generation Futter mit denselben Stanolester-Gehalten wie oben erhielten, zeigten sich nach Einschätzung der Autoren bis zur mittleren Konzentration von 4,38% Stanolester bzw. 2,5% Stanol keine schädlichen Auswirkungen auf die Reproduktion und die Entwicklung der Nachkommen.

Untersuchungen zur hormonellen Wirkung

Es wurde eine in vitro-Studie zur möglichen östrogenen Wirkung durchgeführt (E-screen test), in der geprüft wird, ob die Testsubstanz die Vermehrung östrogenabhängiger Zellen eines menschlichen Brust-Adenokarzinoms (MCF-7) induziert. In dieser Untersuchung dienten Mischungen freier Stanole aus pflanzlichen Ölen als Testmaterialien (4 Chargen).

Reinheit	91,3-99,6%
Sitostanol	58,3-67,1%
Campestanol	29,3-31,6%
Sitosterol	0,7-2,6%
Campesterol	0,2-1,1%
Stene/Stane	0-1,1%
Campestanon	0,1-2,4%
Sitostanon	0-4,7%
Unbekannte	0,3-0,7%

Unter den Bedingungen dieser Studie induzierte keine der Stanol-Präparationen (getestet in Konzentrationen von bis zu 100 µM) eine Stimulierung der Zell-Proliferation.

Des Weiteren wurde eine in-vivo-Studie auf uterotrophe Wirkung (Tiecco test) an unreifen weiblichen Ratten mit Stanolester-Präparationen auf Basis von Tallöl sowie pflanzlichen Ölen durchgeführt. Die Tiere erhielten über 4 Tage Futter mit einem Anteil von 8,3% Stanolestern, das entspricht einer Dosis von ca. 6-7 g Stanol/kg KG/Tag. Im Fall der Stanolester auf Basis pflanzlicher Öle wurde dieselbe Charge getestet, die auch in der 90 Tage-Studie verwendet wurde. Die Reinheit der Tallöl-Stanolester wurde mit ca. 99% und der Stanolgehalt mit ca. 60% angegeben, weitere Angaben zur Zusammensetzung wurden nicht gemacht. Unter den Bedingungen dieser Studie induzierte keine der Präparationen eine signifikante Veränderung der Uterus-Gewichte.

Zusammenfassung der toxikologischen Bewertung

Beantragt wurde die Verwendung von Stanolestern, hergestellt aus Sterol-Präparationen aus Tallöl sowie pflanzlichen Ölen. Die Inhaltsstoffe der Stanolester-Präparationen stimmen qualitativ weitgehend überein, der wesentliche Unterschied besteht in einem deutlich höheren Anteil von Sitostanol und einem niedrigeren Anteil von Campestanol im Fall der Tallöl-Stanolester.

Mit den Stanolester-Präparationen wurden Untersuchungen zur Genotoxizität, akuten oralen und dermalen Toxizität, Haut- und Augenreizung, Sensibilisierung, Kurzzeit-Toxizität und uterotrophen Wirkung in vivo durchgeführt. Stanolester auf Basis pflanzlicher Öle wurden darüber hinaus in vitro auf östrogene Wirkung, sowie in vivo auf Embryotoxizität/Teratogenität und Reproduktionstoxizität (2 Generationen-Studie) geprüft. In diesen Untersuchungen

zeigten sich abgesehen von Veränderungen der Plasmakonzentrationen der Vitamine E, D und K₁ in der 90 Tage-Studie keine gesundheitlich relevanten Effekte.

Für eine abschließende toxikologische Bewertung reichen die vorliegenden Daten jedoch nicht aus. Zwar wurden für die meisten in den Studien verwendeten Stanolester-Präparationen Analysen der Zusammensetzung vorgelegt. Darüber hinaus ist es aber notwendig, eine angemessene Anzahl von Chargen-Analysen zur Ermittlung der Streubreiten der Konzentrationen relevanter Inhaltsstoffe durchzuführen. Auf der Grundlage dieser Daten sollte der Antragsteller Spezifikationen für die beiden unterschiedlichen Stanolester-Präparationen vorschlagen. Wichtig ist auch eine genauere Angabe der Herkunft der Sterole sowie der für die Veresterung verwendeten Fettsäuren. Damit soll sichergestellt werden, dass in den Produkten nur solche Präparationen eingesetzt werden, die mit den in den toxikologischen Studien verwendeten Präparationen übereinstimmen.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Variation der Gehalte „unbekannter Stanole/Sterole“ und die Identifizierung weiterer Verbindungen gerichtet werden. Insbesondere für Stanolester-Präparationen auf Tallöl-Basis, die bisher noch nicht in Lebensmitteln verwendet wurden, ist darüber hinaus zu belegen, dass keine anderen gesundheitlich relevanten Bestandteile aus Tallöl sowie mögliche Rückstände von Holz-Behandlungsmitteln enthalten sind. Dies ist besonders wichtig, da in der wissenschaftlichen Literatur über Effekte auf das Reproduktionssystem sowie östrogene Wirkungen unzureichend charakterisierter Sterol-Präparationen berichtet wurde (siehe Stellungnahme des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU-Kommission (SCF) zu Phytosterolestern, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf). In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass nur Stanolester-Präparationen auf der Basis pflanzlicher Öle, nicht jedoch Tallöl-Stanolester in der Mehrgenerationen-Studie sowie in den Untersuchungen auf östrogene Wirkung (E-screen test), die zur Erfassung hormoneller Wirkungen wesentlich sind, geprüft wurden.

Mögliche Verunreinigungen von Phytostanolester-Mischungen mit Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs)

Von Schweden und Dänemark wurde kürzlich über Verunreinigungen von Phytostanolesterhaltigen Brotaufstrichen mit Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs) berichtet. Eine potentielle Eintragsquelle für PAKs können die aus der Holzverarbeitenden Industrie stammenden Tallöle sein, aus denen ein Teil der Phytosterol-Mischungen isoliert wird. Leitsubstanz für die Gruppe der PAKs ist Benzo-a-pyren. PAKs sind als krebserzeugend und erbgutschädigend eingestuft. Der SCF stellt deshalb an Phytosterol-Mischungen, die zur Herstellung von Phytosterol- und Phytostanolestern verwendet werden und auf Tallölen basieren, besondere Reinheitsanforderungen. Diese Phytosterol-Mischungen dürfen pro Kilogramm (kg) maximal 10 Mikrogramm (µg) des polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffes Benzo-a-pyrene enthalten; Lebensmittel, die unter Verwendung von Phytostanolester-Mischungen hergestellt werden, nicht mehr als 0,03 µg/kg Benzo-a-pyren. (Opinion of the Scientific Committee on Food on applications for approval of a variety of plant sterol-enriched foods, Stellungnahme des SCF vom 5. März 2003, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out174_en.pdf)

Ernährungsmedizinische Bewertung

Charakterisierung der Phytostanolester

Den in Rede stehenden Lebensmitteln wurde das patentierte Produkt Benecol[®] zugesetzt, das verschiedene Phytostanolester-Mischungen mit der Zusammensetzung 68-92 % Sitostanol und 8-32 % Campestanol (bezogen auf den Stanol/Sterol-Anteil) umfasst. Gesättigte

Phytostanolester sind in Lebensmitteln nur in Spuren enthalten. Sie werden den vier Lebensmitteln weder aus technologischen noch aus ernährungsphysiologischen Gründen und auch nicht als Geschmacksstoffe zugesetzt. Zweck des Zusatzes ist die Senkung des Plasma-Cholesterinspiegels beim Konsumenten. Sitosterol wird vom menschlichen Darmtrakt im Vergleich zum ungesättigten β -Sitosterol (4,2 % Resorption) nahezu überhaupt nicht und Campestanol (12,5 % Resorption) geringfügig mehr als das ungesättigte Campesterol (9,6 % Resorption) resorbiert (1). Die beabsichtigte Wirkung gesättigter Phytostanole, Senkung des Cholesterolspiegels im Plasma durch Resorptionshemmung von Cholesterol im Dünndarm, entspricht der von ungesättigten Phytosterolen bei gleichem Wirkmechanismus.

Wirkung der oral aufgenommenen Phytostanolester

Nach Durchsicht der eingereichten und sonstiger verfügbarer wissenschaftlicher Unterlagen stellt das BgVV fest, dass neben den toxikologischen Untersuchungen mit verschiedenen Phytostanolester-Präparationen klinische Studien mit phytostanolhaltigen Margarinen und Speiseölen an gesunden Probanden verschiedener Altersgruppen und verschiedenen Geschlechts sowie an Patienten mit leichter Hypercholesterinämie, familiärer Hyperlipidämie, koronaren Herzbeschwerden (mit und ohne medikamentöser Therapie durch Cholesterolsynthese-Blocker) und Diabetes Typ II durchgeführt wurden. Insgesamt haben mehr als 2000 Menschen im Rahmen von Studien bis zu einem Jahr Produkte mit Phytosterolen bzw. Phytostanolen konsumiert, woraus Dosen zwischen 1,2–17 g/d resultieren. Allerdings liegen nur 3 Studien mit Kindern vor, von denen 2 Studien 6 Wochen und eine Studie 7 Monate andauerte. **In den meisten Studien wurden gesättigte Phytostanolester in Dosen bis zu 5,1 g/d verwendet.** Allerdings gibt es eine unveröffentlichte Studie über 8 Wochen mit bis zu 6,8 g/d. Weitere Studien mit höheren Dosen sind noch nicht abgeschlossen. Alle Studien am Menschen mit höheren Phytosteroldosen (bis 17 g/d) wurden mit **Sitosterol**-haltigen Arzneimitteln durchgeführt. Die maximale Senkung des Plasma-Cholesterolspiegels durch Phytostanol- und Phytosterolester in Streichfetten wird in den Studien übereinstimmend mit Aufnahmemengen von ca. 2 g/d gefunden. Eine weitere Erhöhung der Dosis hat keinen zusätzlichen cholesterolsenkenden Effekt zur Folge.

Abschätzung der möglichen Aufnahmemengen

Mit den Unterlagen vom 3. März 2001 hat die Firma neben Spezifikationen für die in den Tests verwendeten Benecol®-Präparate auch Verzehrerechnungen für Großbritannien und Deutschland eingereicht. Als Daten-Grundlage für Deutschland wurde die Nationale Verzehrsstudie (1985-89) verwendet. Die durchschnittlichen (Mittelwerte) und maximalen (90ste Perzentile) Aufnahmemengen für Phytostanolester wurden durch Summation des Margarineverzehr mit dem Verzehr von Streichkäse und Joghurt ermittelt. Die Verzehrsdaten wurden getrennt für Erwachsene (>18 Jahre) sowie Kinder und Jugendliche (4-18 Jahre) berechnet.

Unter der Voraussetzung, dass ausschließlich phytostanolhaltige Margarine (14,4 % Phytostanolester), Streichkäse (8,6 % Phytostanolester) und Joghurt (1,2 % Phytostanolester) verzehrt werden, ergibt sich für Erwachsene ein mittlerer täglicher Verzehr von 3,1 g Stanolester/Person (1,8 g Stanol/Person) und ein maximaler Verzehr von 7,1 g Stanolester/Person (4,2 g Stanol/Person). Für Kinder und Jugendliche ergibt sich ein mittlerer täglicher Verzehr von 2,6 g Stanolester/Person (1,5 g Stanol/Person) und ein maximaler Verzehr von 5,8 g Stanolester/Person (3,4 g Stanol/Person). Die maximalen Verzehrsmengen liegen damit für beide Gruppen bereits über der Menge von 5,1 g Phytostanolester/d, die in den zahlreichen Studien zum Wirksamkeitsnachweis eingesetzt wurden. Bereits bei vielverzehrenden Kindern (90ste Perzentile) entspricht die berechnete aufgenommene Menge der doppelten Wirk-Konzentration. Das Problem der kumulativen Aufnahme von immer größeren Mengen an Phytostanolen durch verschiedene, sich

ergänzende Lebensmittel tritt aus diesen Berechnungen deutlich hervor. Für die Bewertung langfristiger physiologischer Folgen der dauerhaften Aufnahme unüblich hoher Mengen Phytostanole reichen die vorgelegten Daten allerdings nicht aus.

Unerwünschte Wirkungen

In keiner Studie, in der Nahrungsfette mit einem Phytostanolesterzusatz verzehrt wurden, traten in den Testgruppen negative gastrointestinale Effekte auf, die sich qualitativ oder statistisch signifikant quantitativ von denen der Kontrollgruppen unterscheiden ließen. Ebenfalls wurden keine Abweichungen klinischer Parameter der Leber-Enzyme und Nierenfunktionen gefunden. Der Plasma-Spiegel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K wird durch die Phytostanolester nicht beeinträchtigt. Allerdings wurde sowohl der Plasma-Spiegel an α - und β -Karotin, als auch an Lycopin durch den Verzehr von Benecol[®]-Margarine in den beantragten Mengen um bis zu 30 % gesenkt.

Auch aus Gesundheitssurveys der finnischen Gesundheitsbehörde (National Public Health Institute, Helsinki) bezüglich der Verwendung von Benecol[®]-Margarine (Finnrisk 97) in der normalen Ernährung ergaben sich bisher keine nachweislich negativen gesundheitlichen Aspekte für Verbraucher von Benecol[®]-Margarine. Im Finnrisk 97 Survey wurden unter 1000 befragten Personen 366 identifiziert, die Benecol[®]-Margarine anstelle anderer Brotaufstriche verzehrten. Nur drei dieser Personen waren unter 34 Jahre alt. Das in dieser Studie erstellte Nutzerprofil beschreibt vor allem ältere Personen, die gesicherte materielle Lebensverhältnisse mit höherer Bildung und einem erhöhten Gesundheitsbewusstsein verbinden. Dies zeigt sich auch in einem erhöhten Verzehr von Obst und Gemüse sowie in verstärkter körperlicher Aktivität. Personen, die Benecol[®]-Margarine verzehren, haben im Durchschnitt keinen wesentlich höheren Serum-Cholesterolspiegel aber einen höheren diastolischen Blutdruck als Personen, die Benecol[®]-Margarine nicht verbrauchen. In der Regel sind sie eher Nichtraucher und gut über ihren Gesundheitszustand informiert. Benecol[®]-Verzehrer haben ihren Cholesterolspiegel im Durchschnitt öfter messen lassen als Nicht-Verzehrer. Weiterhin gibt es unter ihnen einen höheren Anteil an Personen, deren Cholesterolspiegel bereits medikamentös behandelt wurde.

Risikocharakterisierung und Schlußfolgerungen

Insgesamt kann aus den vorhandenen klinischen Studien und den Daten des Finn-Risk 97 Survey festgestellt werden, dass sich keine Hinweise auf negative gesundheitliche Wirkungen durch den Verzehr von Benecol[®]-Margarine für Erwachsene ergeben, wenn der Verzehr von Phytostanolestern ca. 5 g/d, verabreicht in pflanzlichen Streichfetten, nicht überschreitet. Aus dem Finn-Risk 97 Survey wird deutlich, dass die vorgenommene Etikettierung keine hohe Zielgruppengenauigkeit bewirkt, sondern vor allem ältere Menschen mit höherer Bildung und ausgeprägterem Gesundheitsbewusstsein erreicht.

Ähnlich wie die Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bei der Bewertung von Phytosterolestern in gelben Streichfetten festgestellt hat (2), kann auch für Phytostanolester keine allgemeine Sicherheitsbewertung vorgenommen werden. Für die Bewertung von Sicherheitsrisiken bei Langzeitanwendungen und möglicher kumulativer Aufnahme von Phytostanolestern durch sich ergänzende Lebensmittel (z.B. phytostanolhaltiger Brotaufstrich auf phytostanolhaltiger Margarine) ist die Datenlage nicht ausreichend. Darüber hinaus ist aus den vorgelegten Studien nicht ersichtlich, ob die Zufuhr von Phytostanolestern für Menschen mit normalen Cholesterinspiegeln und extrem cholesterinarter Ernährung (Vegetarier und Veganer) langfristig zu gesundheitlichen Nachteilen führen kann.

Aus zwingenden Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ist es daher erforderlich, dass zum jetzigen Zeitpunkt eine Zulassung von Phytostanolestern in Lebensmitteln auf pflanzliche Streichfette begrenzt wird, analoge Etikettierungsvorschriften wie für Streichfette mit Phytosterolestern erlassen werden (Entscheidung 2000/500/EG vom 24. Juli 2000, http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=32000D0500&model=guichett) und Auflagen zur Durchführung eines Post-Marketing Surveillance erteilt werden. Dies gilt insbesondere deshalb, weil mit den antragsgegenständlichen Produkten das Problem der kumulativen Überdosierung bereits vorprogrammiert ist, da sowohl Streichfette als auch weitere Brotaufstriche mit Phytostanolestern vermarktet werden sollen und alle Produkte den empfehlenden Hinweis auf dem Etikett tragen, auch die jeweils anderen Produkte der Benecol®-Reihe zu beachten.

Zusätzliche Brotaufstriche mit Phytostanolestern können zwecks Vermeidung einer kumulativen Überdosierung durch Verwendung mehrerer phytostanolhaltiger Produkte nicht befürwortet werden. Vor einer Erweiterung der Produktpalette sollten sowohl die Ergebnisse der Langzeit-Beobachtungen, die an die Genehmigung für die Verwendung von Phytosterolestern in gelben Streichfetten gekoppelt wurden, als auch die Auffassung des SCF zu diesem Problem abgewartet werden.

Es muss damit gerechnet werden, dass ähnlich wie in Finnland Etikettierungsvorschriften für Warnhinweise, Zielgruppen und Verwendungszweck keine hohe Zielgruppengenauigkeit erzielen, sondern dass unter der begleitenden Werbung grundsätzlich die gesamte Bevölkerung als potentieller Käufer in Frage kommt und Risikogruppen daher frühzeitig erkannt werden müssen.

Der Zusatz isolierter wirksamer Substanzen zu Lebensmitteln mit der Zweckbestimmung der Funktionsbeeinflussung ist grundsätzlich mit dem Problem verbunden, dass eine generelle Verwendungssicherheit selbst für nebenwirkungsarme Substanzen nicht erreicht werden kann, da es vom physiologischen Zustand und den individuellen Stoffwechseleigenschaften der zu beeinflussenden Funktion beim konkreten Verbraucher abhängt, ob die jeweilige Beeinflussung eher von Nutzen, ohne Wirkung oder eher schädlich ist. Gegenwärtig existieren keinerlei Erfahrungen mit möglichen Nebenwirkungen, die sich aus dem hochdosierten langfristigen Verzehr von Substanzen, die gezielt Körperfunktionen beeinflussen und normalerweise in Lebensmitteln nicht oder nur begrenzt vorhanden sind, durch große Bevölkerungsgruppen ergeben können. Neben dem Nachweis ihrer unmittelbaren gesundheitlichen Unbedenklichkeit und dem Nachweis der erwünschten Wirkung solcher Substanzen ist daher ein Instrumentarium erforderlich, mit dem gewährleistet werden kann:

- dass diese Substanzen zielgenau die Verbrauchergruppen erreichen, die Nutzen aus der Funktionsbeeinflussung ziehen könnten,
- dass die Gesamtaufnahmemenge der Substanz, die für die erwünschte Wirkung erforderlich ist, möglichst nicht überschritten wird, und
- dass Risikogruppen vor dem Verzehr derartiger Lebensmittel geschützt werden.

Die allein marktorientierte Verbreitung wirksamer Substanzen in bisher untypischen Konzentrationen in Lebensmitteln ist aus grundsätzlichen gesundheitlichen Bedenken abzulehnen und sollte durch Begrenzung derartiger Zusätze auf festgelegte Lebensmittel beschränkt werden. Für die frühzeitige Erfassung langfristiger unerwünschter Wirkungen und die frühzeitige Erkennung von Risikogruppen, die nicht aus einer Risikobewertung vor Markteinführung ersichtlich sind, wäre außerdem die Beobachtung des Verzehrsumfanges derartiger Substanzen in großen Bevölkerungsgruppen erforderlich.

Zusammenfassung der ernährungsmedizinischen Bewertung

Aus den vorliegenden klinischen Studien und den Daten des Finn Risk 97 Survey kann festgestellt werden, dass sich keine Hinweise auf negative gesundheitliche Wirkungen durch den Verzehr von Phytostanolestern für Erwachsene ergeben, wenn der Verzehr von Phytostanolestern ca. 5 g/d, über ein Jahr verabreicht in pflanzlichen Streichfetten, nicht überschreitet.

Für die Bewertung von Sicherheitsrisiken bei Langzeitanwendungen und möglicher kumulativer Aufnahme von Phytostanolestern durch sich ergänzende Lebensmittel (z.B. phytostanolhaltiger Brotaufstrich auf phytostanolhaltiger Margarine) ist die Datenlage nicht ausreichend. Neben dem Problem der Überdosierung ist aus den vorgelegten Studien nicht ersichtlich, ob die Zufuhr von Phytostanolestern für Menschen mit normalen Cholesterinspiegeln und extrem cholesterinreicher Ernährung (Vegetarier und Veganer), Kinder und Heranwachsende, sowie Menschen unter zusätzlicher cholesterinsenkender Therapie langfristig zu gesundheitlichen Nachteilen führen kann. Es wird empfohlen, die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen des Verzehrs Phytosterolester-haltigen Margarine „becel-pro-aktiv“, die im Rahmen des Antrags gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten als Auflage erteilt wurden, abzuwarten.

Die Senkung des Cholesterolspiegels durch Benecol® in Margarinen und Ölen in der vorgekommenen Dosierung ist nachgewiesen.

Der Verwendung von Phytostanolestern in weiteren Produktgruppen, wie Brotaufstriche als Streichkäse-Ersatz, kann wegen mangelnder Datenlage für die Folgen kumulativer Langzeitanwendungen aus Gründen des vorsorglichen Gesundheitsschutzes nicht akzeptiert werden.

Literatur

T. Heinemann, G. Axtmann and K.v. Bergmann; Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterol in man; Eur. J. of Clin. Inv. (1993), 23, 827-831

Stellungnahme der DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) zum Einsatz von Phytosterolestern in Lebensmitteln (Schreiben der SKLM an BMG vom 30.06.2000)

Safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads (Stellungnahme des SCF vom 6. April 2000), http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out56_en.pdf