

Chininhaltige Getränke können gesundheitlich problematisch sein

Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung* Nr. 020/2008 des BfR vom 17. Februar 2005

Chinin ist ein bitter schmeckendes, kristallines, weißes Pulver. Es wird aus der Rinde des Chinarindenbaums (Cinchona) gewonnen und zählt zur Gruppe der Alkaloide. In der Medizin wird Chinin zur Behandlung von Malaria sowie von nächtlichen Wadenkrämpfen eingesetzt. Im Lebensmittelbereich kommt Chinin als Geschmacksstoff zum Einsatz, vor allem in Getränken wie Bitter Lemon und Tonic Water.

In größeren Mengen konsumiert, kann Chinin für bestimmte Verbrauchergruppen gesundheitlich problematisch sein. Risiken werden insbesondere für Chininaufnahmen während der Schwangerschaft gesehen. Beispielsweise zeigte ein Neugeborenes, dessen Mutter in den Wochen vor der Geburt täglich über 1 Liter Tonic Wasser getrunken hatte, gesundheitliche Beeinträchtigungen. In Anlehnung an bestehende Regelungen im Arzneimittelbereich empfiehlt das BfR Schwangeren daher, vorsorglich auf den Konsum chininhaltiger Getränke zu verzichten. Auch Menschen, denen Ärzte aufgrund ihres Krankheitsbildes von der Einnahme von Chinin, Chinarinde und ihren Zubereitungen abraten, sollten auf den Verzehr chininhaltiger Erfrischungsgetränke verzichten. Hierzu zählen zum Beispiel Menschen, die an Tinnitus, Vorschädigungen des Sehnervs, hämolytischer Anämie oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Chinin bzw. Cinchonaalkaloiden leiden. Patienten mit Herzrhythmusstörungen und solche, die Medikamente nehmen, die mit Chinin Wechselwirkungen zeigen, sollten chininhaltige Limonaden nur in Rücksprache mit ihrem Arzt zu sich nehmen. Zu solchen Medikamenten gehören insbesondere Arzneimittel, die die Blutgerinnung hemmen. Bei hohem Konsum von Tonic Wasser kann hier eine Reduktion der therapeutischen Dosis erforderlich werden.

Schon heute muss Chinin im Zutatenverzeichnis auf dem Etikett chininhaltiger Getränke namentlich aufgeführt werden. Das BfR hält darüber hinaus Informationen für erforderlich, die insbesondere Schwangere und andere Risikogruppen auf mögliche Beeinträchtigungen aufmerksam machen. Verkehrsteilnehmer sollten darüber informiert werden, dass größere Mengen chininhaltiger Bittergetränke Sehstörungen verursachen können. Das BfR empfiehlt eine Aufklärung der Verbraucher über mögliche gesundheitliche Risiken durch Chinin. Insbesondere sollte über die Symptome einer Chininüberempfindlichkeit bzw. des Cinchonismus (typische unerwünschte Wirkungen von Chinin) informiert und angeraten werden, bei ihrem Auftreten die Chininzufuhr sofort abzusetzen und einen Arzt zu konsultieren.

Die gesundheitliche Bewertung des Scientific Committee on Food zu Chinin aus dem Jahre 1988 sollte aktualisiert werden

Die Problematik chininhaltiger Bittergetränke unterstreicht nach Ansicht des BfR die Bedeutung einer systematischen Erfassung von unerwünschten Wirkungen, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Lebensmitteln auftreten. Das Institut unterstützt deshalb ausdrücklich die Einrichtung einer zentralen Meldestelle.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR wurde um die gesundheitliche Bewertung chininhaltiger Getränke gebeten. Geklärt werden sollte insbesondere, ob es wissenschaftliche Belege für einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Konsum chininhaltiger Getränke und dem vereinzelt auftretenden gesundheitlicher Beschwerden bei Schwangeren bzw. deren Neugeborenen gibt. Aktueller Anlass war der fragliche Zusammenhang zwischen dem Konsum chininhaltiger Getränke während einer Schwangerschaft und dem Auftreten gesundheitlicher Beschwerden bei Mutter und Kind. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob für chininhaltige Getränke auf dem Etikett über die vorgeschriebene Kennzeichnung hinaus ein Warnhinweis für bestimmte Personengruppen (z. B. für Schwangere) vorgeschrieben werden sollte. Vor diesem Hintergrund wird auf den Erwägungsgrund 2 der Richtlinie 2002/67/EG über die Etikettierung von chininhaltigen und koffeinhaltigen Lebensmitteln verwiesen: „Den Schlussfolgerungen des Wissenschaftlichen Ausschusses „Lebensmittel“ zufolge gibt es vom toxikologischen Standpunkt aus keinen Einwand gegen die weitere Verwendung von Chinin in einer bestimmten Höchstdosierung in Bitter-Getränken. Gleichwohl kann der Genuss bei bestimmten Personengruppen aus medizinischen Gründen oder wegen einer Überempfindlichkeit gegen diesen Stoff kontraindiziert sein.“

2 Ergebnis

Wenngleich das BfR in dem aktuell fraglichen Fall einen Zusammenhang nach sorgfältiger Prüfung nicht erkennen kann, empfiehlt das Institut auf Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anlehnung an die für chininhaltige Medikamente bestehende Kontraindikation, während der Schwangerschaft auf den Verzehr chininhaltiger Getränke zu verzichten. Mit dieser Empfehlung wird im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes den zahlreichen Kenntnislücken und den geringen Sicherheitsabständen zwischen Expositionsdosen und NOEL (no observed adverse effect level) bzw. toxischen Dosen und pharmakologischen Wirkdosen Rechnung getragen. Darüber hinaus entspricht die Empfehlung dem Grundsatz, dass der Gesundheitsschutz im Lebensmittelbereich den Maßnahmen zur Risikoabwehr im Arzneimittelbereich zumindest gleichwertig sein sollte, wobei Schwangere bzw. Ungeborene und Säuglinge als besonders schützenswerte Gruppen anzusehen sind.

Neben Schwangeren sollten auch die anderen Personengruppen, für die im Arzneimittelbereich eine Kontraindikation für die Einnahme von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe sowie von Chinarinde und ihren Zubereitungen besteht, auf den Verzehr chininhaltiger Erfrischungsgetränke verzichten. Hierbei handelt es sich um Menschen, die an Tinnitus oder Vorschädigung des Sehnervs, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptome: hämolytische Anämie), Myasthenia gravis oder Überempfindlichkeit gegenüber Chinin bzw. Cinchonaalkaloiden leiden. Personen, die Herzrhythmusstörungen haben oder mit Medikamenten therapiert werden, die mit Chinin Wechselwirkungen zeigen, sollten chininhaltige Limonaden nur in Rücksprache mit ihrem Arzt zu sich nehmen. Dies gilt insbesondere für die Antikoagulantientherapie, da hier Beschreibungen von Fällen vorliegen, bei denen nach höherem Konsum von Tonic Water eine Dosisreduktion des gerinnungshemmenden Präparates notwendig wurde. Für Verkehrsteilnehmer sind Hinweise auf mögliche Sehstörungen bei größeren Verzehrsmengen von Bittergetränken relevant.

Das BfR hält Maßnahmen zur adäquaten Information der betroffenen Risikogruppen für notwendig. Darüber hinaus empfiehlt das BfR, Verbraucher über die Symptome von Cinchonismus und Chininüberempfindlichkeit aufzuklären und ihnen anzuraten, beim Auftreten einschlägiger Symptome die Chininzufuhr zu stoppen und einen Arzt zu konsultieren. Die Bewertung des Scientific Committee on Food aus dem Jahr 1988 sollte aktualisiert und in die-

sem Zuge eine EU-weit abgestimmte Vorgehensweise bezüglich der Verbraucherinformationen angestrebt werden.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Chinin (6-Methoxycinchonan-9-ol, CAS-Nr. 130-95-0) ist neben seinem Isomer Chinidin das wichtigste Hauptalkaloid der Chinarinde (*Cinchonae cortex*), der getrockneten Rinde von *Cinchona pubescens*, Vahl (Synonym: *Cinchona succirubra*, Pavon; Familie: Rubiaceae). In Form seiner Salze findet Chinin vor allem in Arzneimitteln Verwendung. Darüber hinaus wird es wegen seines charakteristischen Bittergeschmacks in Lebensmitteln eingesetzt, insbesondere in Erfrischungsgetränken (z. B. Tonics, bittere Zitronengetränke).

3.1.1.1 Lebensmittelrechtliche Vorschriften

Chinin und seine Salze, die als Aromen bei der Herstellung oder Verarbeitung von Lebensmitteln Verwendung finden, müssen nach der Richtlinie 2002/67/EG der Kommission vom 18.07.2002 über die Etikettierung von chininhaltigen und koffeinhaltigen Lebensmitteln bzw. nach den entsprechenden Vorschriften der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung vom 15.12.1999 (zuletzt geändert am 16.01.2004) im Zutatenverzeichnis unmittelbar nach dem Begriff „Aroma“ unter ihrem spezifischen Namen aufgeführt werden.

In der Richtlinie des Rates vom 22.06.1988 (88/388/EWG) über Aromen zur Verwendung in Lebensmitteln werden für Chinin und seine Salze keine Höchstmengen definiert, so dass diesbezüglich nationale Einzelregelungen bestehen. Die deutsche Aromenverordnung vom 22.12.1981 in der aktuellen Fassung nennt gemäß ihren Anlagen 4 und 5 für Chinin, Chininhydrochlorid und Chininsulfat als Höchstmengen in verzehrfertigen Lebensmitteln, berechnet als Chinin, insgesamt 300 mg/kg in Spirituosen und 85 mg/kg in alkoholfreien Erfrischungsgetränken. Andere Getränke bzw. Lebensmittel dürfen gemäß Anlage 4 der Aromenverordnung kein Chinin als Aroma enthalten. Darüber hinaus schreibt §5 der Aromenverordnung u. a. die Kennzeichnung von Aromen, die Chinin oder seine Salze enthalten, als „chininhaltig“ vor.

3.1.2 Gefährdungspotential und Exposition

Kenntnisse zum Wirkprofil von Chinin bestehen primär aufgrund seiner pharmazeutischen Nutzung. Zunächst wird daher ein Überblick über das in der entsprechenden Literatur beschriebene Spektrum von pharmakologisch und toxikologisch relevanten Effekten und damit zusammenhängenden Aspekte gegeben, wobei auch auf Dosisbezüge eingegangen wird. Auf die Stellungnahmen internationaler Gremien zur Risikobewertung des Chinineinsatzes in Lebensmitteln wird unter Punkt 3.1.2.2 Bezug genommen. Die vorliegende Beurteilung stützt sich auf Literaturrecherchen zur aktuellen Thematik bei der DIMDI-Datenbank „xtoxlitall..“

3.1.2.1 Chinin in Arzneimitteln

3.1.2.1.1 Aktuelle Anwendungsbereiche

Zur Malariatherapie

Chinin als Reinsubstanz wird seit 1820 gegen Malaria und Fieberanfälle angewendet. Sein Einsatz wurde mit der Entwicklung synthetischer Malariamittel fast völlig zurückgedrängt, gewann aber durch das Auftreten Chloroquin-resistenter Stämme von *Plasmodium falciparum* seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts wieder an Bedeutung (1, 2). Die Malariabehandlung erfolgt über 1½ - 2 Wochen mit oralen Gaben von Chininsalzen in Dosierungen, die mindestens 0,8-1 g freier Chininbase (Molekulargewicht: 324,4) pro Tag entsprechen (z. B. Tagesgabe von 1-1,25 g Chininhydrochloriddihydrat (Molekulargewicht: 396,9) bzw. 1,95 g Chininsulfatdihydrat (Molekulargewicht: 783) (1-6).

Als peripher wirkendes Muskelrelaxans

Mit oralen Dosen von einmal täglich 200 mg Chininsulfatdihydrat, entsprechend 166 mg freier Chininbase, erfolgt die Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe. Falls erforderlich, kann die Dosis verdoppelt werden (2, 3).

In den USA sprach sich die Food and Drug Administration (FDA) aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risikoverhältnisses insbesondere bei älteren Patienten gegen die Verwendung von Chininsulfatpräparaten zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe aus (9).

Eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Chinin bzw. Chininsalzen zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe bei älteren Menschen ergab, dass Chininsulfat im Vergleich zu Placebogaben die Anzahl der Muskelkrämpfe senkte. Nach Ansicht der Autoren deuten die Studienergebnisse auf Kumulation bei wiederholter Dosierung, so dass eine mindestens vierwöchige Behandlung notwendig sein kann, um den gewünschten Effekt zu erzielen (35).

Eine Schwellendosis, von der an der muskelrelaxierende Effekt einsetzt, ist nicht bekannt.

3.1.2.1.2 Pharmakodynamik

Chinin tötet die erythrozytären Schizonten (in den roten Blutkörperchen vorliegendes Teilungsstadium des Einzellers) bei allen Malariaformen des Menschen ab. Hierbei wird unter anderem diskutiert, ob der Mechanismus auf Interkalation beruht. Dabei lagert sich das Chininmolekül zwischen die Basen der Parasiten-DNA ein und hemmt dadurch die Nukleinsäuresynthese (5, 6). Chinin zeigt auch gegenüber anderen einzelligen Organismen (z. B. Bakterien, Hefen) sowie gegenüber Spermatozoen eine mehr oder weniger ausgeprägte abtötende Wirkung (6). Die oben geschilderten Einsatzgebiete beziehen sich z. T. auch auf die analgetische (schmerzlindernde), antipyretische (fiebersenkende), lokalanästhetische (betäubende) und muskelrelaxierende (muskelentspannende Wirkung) von Chinin. Die muskelrelaxierende Wirkung beruht auf der antagonistischen Wirkung zum Physostigmin auf die Skelettmuskulatur, wie sie auch beim Curare gegeben ist. Die Erregbarkeit der motorischen Endplatte wird durch Chinin herabgesetzt und die Reaktion auf wiederholte nervöse Stimuli und auf Acetylcholin wird durch Chinin reduziert (2, 5, 6). Am graviden Uterus wirkt Chinin schwach wehenfördernd. Früher wurde Chinin daher in der Einleitungsperiode der Geburt in der oralen Dosierung von zwei mal täglich 300 bis 500 mg zur Wehenanregung verwendet, wobei die Wirkung als unsicher galt (7). Diese Anwendung ist heute obsolet. Über Einnah-

men hoher Chinindosen (meist mehrere Gramm) zur Selbstinduktion eines Abortes liegen zahlreiche Fallberichte vor (vgl. 3.1.2.1.6).

3.1.2.1.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Chinin fast vollständig resorbiert. Blutspiegelmaxima werden nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Für die Plasmaeiweißbindung werden Werte zwischen 70-90 % angegeben und für die Plasmahalbwertszeit 4 bis 12 Stunden. In den Erythrocyten Gesunder liegt der Chiningehalt 3- bis 5fach und in parasitierten Erythrocyten 20- bis zu 100fach höher als im Plasma. In den übrigen Organen ist die Verteilung weitgehend gleichmäßig. In der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) werden jedoch zeitgleich nur 7 % der Serumwerte erreicht. Chinin passiert die Plazentaschranke und geht schnell in fötales Gewebe über. Auf der Grundlage älterer Untersuchungen wurde vermutet, dass die maternale Rückresorption von Chinin aus dem Fötus langsam und seine Ausscheidung mit dem fötalen Urin begrenzt ist, so dass Kumulation in fötalen Geweben auftreten kann (36, 37). Chinin ist in der Muttermilch nachweisbar. Es unterliegt einem ausgeprägten Metabolismus in der Leber und wird zu 95 % in Form seiner Metabolite und zu 5 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Teilweise findet sich die Angabe, dass es auch bei mehrtägiger Behandlung nicht zu einer kumulativen Anreicherung kommt (2, 6). Bei saurem Harn-pH ist die Exkretion beschleunigt, bei alkalischem pH verlangsamt. Letzteres kann zu erhöhten Chininplasmakonzentrationen führen und mögliche toxische Wirkungen verstärken (1, 2, 5, 6, 9).

3.1.2.1.4 Unerwünschte Wirkungen

Bei chininhaltigen Arzneimitteln zur Therapie von Malaria oder nächtlichen Wadenkrämpfen werden als unerwünschte Wirkungen, die im therapeutischen Dosisbereich bei langfristiger bzw. wiederholter Gabe relativ häufig auftreten, Symptome (Manifestation: ZNS, Gastrointestinaltrakt, Haut) genannt, die als Cinchonismus zusammengefasst werden. Im Einzelnen werden in der aktuellen Roten Liste[®] folgende unerwünschte Wirkungen angeführt (3):

- a) neurotoxische Wirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Tinnitus, Sehstörungen, Verwirrheitszustände)
- b) gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)
- c) Exantheme (vgl. h)
- d) Erregungsleitungsstörungen am Herzen
- e) Blutdruckabfall (in hohen Dosen)
- f) Nierenschäden (selten)
- g) Hämatologische Störungen (vgl. h) (z. B. hämolytische Anämie, Leuko- und Thrombopenie; Hypoprothrombinämie)
- h) Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautreaktionen, Arzneimittelfieber, Bronchospasmen, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Einzelfälle von disseminierter intravasaler Gerinnung)

Im internationalen Schrifttum wird darauf hingewiesen, dass der mit Hör- und Sehstörungen einhergehende Cinchonismus bei Personen, die eine Chininüberempfindlichkeit aufweisen, bereits nach kleinen Chinindosen auftreten kann (9), bzw. werden die oto- und okulotoxischen Symptome mit zum Symptomkomplex der Chininüberempfindlichkeit gezählt (2). Von den überempfindlichkeitsbedingten Blutbildveränderungen wird in der medizinischen Literatur - neben der durch kleine Chininaufnahmen mit Bittergetränken auslösbaren thrombocytopenischen Purpura (siehe 3.1.2.3.2) - das „Schwarzwasserfieber“ hervorgehoben, das als seltene Überempfindlichkeitsreaktion auf Chinineinnahmen während der Schwangerschaft und bei Malariatherapien beobachtet wurde (2, 6, 9) (vgl. auch 3.1.2.1.6). Als

„Schwarzwasserfieber“ wird die Trias aus massiver Hämolyse, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie bezeichnet, die zu Anurie, Nierenversagen und sogar zum Tode führen kann. Es wird vermutet, dass in diesen Fällen sowie in milderer Verlaufsformen von chininbedingter Hämolyse vorwiegend Individuen mit genetischem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel betroffen sind (1, 2, 6, 9). Angesichts der Bedeutung dieser Problematik für den Lebensmittelbereich hatte das frühere Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV, bereits im Jahr 2000 empfohlen, dass der SCF die Möglichkeit von Warnhinweisen prüft.

Als in der Roten Liste nicht genannte unerwünschte Chininwirkung, die sowohl bei der Therapie von Malaria als auch bei der Therapie von Wadenkrämpfen auftrat, ist schließlich die Induktion von Hyperinsulinämie und Hypoglykämie durch Stimulation der Betazellen der Langerhansinseln in der Literatur beschrieben worden. Dies kann insbesondere in der Schwangerschaft ernsthafte Komplikationen hervorrufen (2, 9, 11).

3.1.2.1.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Sowohl für die Chinindosierungen, die in der Malariabehandlung eingesetzt werden, als auch für die bei der Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe verabreichten Chininmengen nennt die Rote Liste eine Schwangerschaft als Kontraindikation. Dies wird mit der wehenfördernden Wirkung und der Embryotoxizität in hohen Dosen (Augendefekte und Taubheit) begründet. Als Gegenanzeigen werden weiterhin Tinnitus, Vorschädigung des Sehnervs, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptome: hämolytische Anämie) und Myasthenia gravis genannt. Als Anwendungsbeschränkung wird empfohlen, Chinin bei Herzrhythmusstörungen vorsichtig zu dosieren (3).

In pharmakologischen Standardwerken werden außerdem Chininüberempfindlichkeit (1, 5, 6, 9), Nieren- und Leberschäden (1) sowie Stillzeit (6) als Kontraindikationen genannt (2, 5, 6, 9).

Bei lebensbedrohlich an Malaria erkrankten Schwangeren kann die Nutzenrisikoanalyse eine Behandlung mit Chinin unter Umständen notwendig machen (9). Während der Stillzeit kann eine Chinintherapie nach Aussagen der American Academy of Pediatrics wahrscheinlich toleriert werden (9).

3.1.2.1.6 Einnahme von Chinin in therapeutischen Dosen in der Schwangerschaft; Missbrauch von Chinin als Abortivum

Veröffentlichungen über unerwünschte und toxische Effekte von Chinin auf den mütterlichen Organismus oder den Fötus beziehen sich meist auf Chinineinnahmen als Abortivum und seltener auf therapeutische Anwendungen.

In der älteren Literatur wird als pharmazeutische Anwendung beschrieben, dass Chinin zur Förderung der Wehentätigkeit in der Einleitungsphase der Geburt (vgl. 3.1.2.1.2) und bei fötalem Tod in utero zur Austreibung gegeben wurde, wobei die wehenfördernde Wirkung von Chinin als unsicher beschrieben wird (7, 8). Ältere Studien über den Einsatz von Chinin zur Weheninduktion ergaben neben den bereits erwähnten Hinweisen auf eine mögliche Chininkumulation in fötalen Geweben, dass durch die Chininbehandlung, vermutlich infolge intrauteriner Atemdepression (Asphyxie), häufiger „Kindspech“ (Mekonium) ins Fruchtwasser abgegeben wurde (36, 37) und seltener eine Subinvolutio uteri (mangelhafte Gebärmutterrückbildung) registriert wurde (38). Den Schlüssen von King (37), dass die Weheneinleitung mit Chininsulfat (mehrfache Verabreichung von 0,65 g, entsprechend 0,54 g Chininbase) in

mehreren Fällen den Tod des Fötus bedingt hätte, widersprechen die Angaben in den beiden andern Studien (36, 38).

Bezüglich der Behandlung schwerwiegender Malariaformen während der Schwangerschaft findet sich in der aktuellen Literatur der Hinweis, dass es keine Anzeichen dafür gibt, dass Chinin im dritten Trimester der Schwangerschaft oxytocinartig wirkt (9). Dies steht aber in gewissem Widerspruch zu Befunden von Looareesuwan et al. (11). Letztere hatten die Nebenwirkungen einer Chinitherapie im letzten Schwangerschaftsdrittel an 12 Patientinnen, die an einer schweren Falciparum-Malaria erkrankt waren, untersucht. Die Patientinnen erhielten als Initialdosis 10 bzw. 20 mg Chinindihydrochlorid (entsprechend 8,3 bzw. 16,7 mg Chininbase) pro kg Körpergewicht (KG) intravenös in 4 Stunden, gefolgt von 10 mg Chinindihydrochlorid/kg KG intravenös alle 8 Stunden. Sobald das Schlucken möglich war, wurde mit Chininsulfat-tabletten (keine Dosisangabe) weiterbehandelt, so dass die Verabreichungsdauer insgesamt 7 Tage betrug. Die Uterusaktivität erhöhte sich im Zuge der Therapie in zwei Fällen, wobei bei einer Patientin die Frequenz, bei der anderen die Amplitude der Uteruskontraktionen zunahm. Bei beiden Frauen hatten die Geburtswehen noch nicht eingesetzt, bei beiden muss neben Chinin auch die Malariaerkrankung als Wehenauslöser in Betracht gezogen werden. Von drei Patientinnen, die in den Wehen lagen, entbanden zwei normal, während die dritte wegen intrauteriner Hypoxie des Fötus mittels Kaiserschnitt entband. Bei 7 der 12 Patientinnen entwickelten sich eine Hypoglykämie und Hyperinsulinämie, die lediglich bei 2 der genannten Fälle schon vor den Chiningaben bestanden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass im letzten Schwangerschaftstrimester nicht die oxytocinartige Wirkung von Chinin, sondern seine Fähigkeit, die Insulinfreisetzung zu induzieren, als wichtigster toxischer Effekt anzusehen ist (vgl. auch 3.1.2.1.4).

Im älteren Schriftgut wurden verschiedentlich Fälle zusammengestellt, bei denen nach missbräuchlicher Einnahme von Chinin als Abortivum sowohl maternale als auch fötale Toxizitätseffekte beschrieben wurden, oft fehlen jedoch nähere Angaben, z. B. zum Einsatz anderer Abtreibungsmittel (8,12-14). Dannenberg et al. (8) ermittelte z. B. 70 Fälle, in denen Chinin eingesetzt wurde, um eine bekannte oder vermutete Schwangerschaft zu beenden. Mindestens 11 davon (16 %) führten zum maternalen Tod, in mindestens 41 Fällen (59 %) wies die Nachkommenschaft congenitale Anomalien auf, für die Chinin als Ursache vermutet wurde. Nur in 3 Fällen (4 %) kam es ohne maternalen Tod zum Abort. Akutes Nierenversagen und akute hämolytische Anämie waren die hauptsächliche Ursache für die maternalen Todesfälle (vgl. 3.1.2.1.4). In den anderen Fällen wurden bei den Patientinnen vor allem reversibles Nierenversagen, Cinchonismus, längere Zeit andauernde Hördefizite und Erblindung diagnostiziert (8).

Im Rahmen verschiedener Fallbeschreibungen von chininbedingter intravaskulärer Hämolyse, gefolgt von tubulärer Nekrose und akutem Nierenversagen, in der Schwangerschaft wird immer wieder darauf hingewiesen, dass hämolytische Anämien infolge von Chiningaben am häufigsten während der Frühschwangerschaft beobachtet wurden und dass es bei Chinin eine breite Variation bezüglich der individuell tolerierten Dosis gäbe. So starb beispielsweise in einem Fall eine Schwangere nach Einnahme von nur 0,4 g Chinin (auf 2 Dosen aufgeteilt) (15, 39-42). Ob die erhöhte Empfindlichkeit roter Blutzellen für eine chininbedingte Hämolyse in der Frühschwangerschaft darauf zurückzuführen ist, dass Faktoren, die normalerweise eine Hämolyse inhibieren, in der Schwangerschaft vermindert sein könnten, wird diskutiert (42).

Als teratogene Effekte im vermuteten Zusammenhang mit Chinineinnahmen nennen Dannenberg et al. Blindheit, Taubheit und ein breites Spektrum physischer Anomalien, wobei kein chinintypisches Missbildungssyndrom erkennbar ist (8). Auf einen Teil der in (8) analy-

sierten Fälle beziehen sich auch Nishimura et al. (13). Sie fassen zusammen, dass nach oraler Einnahme variabler Chinindosen (von 1 Tablette bis 30 g, meist 1-4 g insgesamt) während des ersten Schwangerschaftstrimesters (eine Ausnahme) in 12 Publikationen aus den Jahren 1949 bis 1967 21 Fälle von Anomalien beschrieben wurden. Diese betrafen 10mal das ZNS (einschließlich 6 Fälle von Hydrozephalus), 8mal die Extremitäten (einschließlich 3 Fälle von Dysmelie), 7mal das Gesicht, 6mal das Herz, 5mal Verdauungsorgane, 3mal den Urogenitaltrakt (z. B. fehlten bei einem Neugeborenen, das nach 20 Stunden starb und dessen Mutter in der 6. Schwangerschaftswoche 2,3 g Chinin eingenommen hatte, beide Nieren (8, 43)), 3mal Hernien (Brüche) mit verschiedenen Lokalisationen und 1mal die Wirbel. Zusätzlich zitieren Nishimura et al. zwei Veröffentlichungen, in denen über mentale Retardierung der Nachkommen im Zusammenhang mit Chinineinnahmen während der Schwangerschaft berichtet wurde. Nishimura et al. führen aus, dass keine eindeutigen Schlüsse zur Teratogenität von Chinin als Arzneimittel gezogen werden könnten, da keine systematischen oder epidemiologischen Untersuchungen über menschliche Missbildungen vorlägen, die durch die therapeutische Anwendung von Chinin induziert wurden.

3.1.2.1.7 Interaktionen

Chinin verstärkt die Wirkung von Digoxin und Digitoxin sowie von Muskelrelaxantien. Im Zusammenwirken mit anderen Cinchonaalkaloiden kommt es zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung. Chinin kann die Biosynthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterdrücken, wodurch die Wirkung von Antikoagulantien gesteigert werden kann. Chinineinnahme kann auch zu erhöhten Plasmaspiegeln von Warfarin und verwandten Antikoagulantien führen (2, 33) (vgl. 3.1.2.3.2). Wie bereits erwähnt, können harnalkalisierende Mittel die Chinatausscheidung verzögern und so die toxische Wirkung verstärken (1-3, 5, 6).

3.1.2.1.8 Intoxikationen

Als tödliche orale Chinin-Dosis gelten für herzgesunde Erwachsene 5 bis 10 g und für Kinder, die für Chinin als besonders empfindlich angesehen werden, 1 bis 2 g (5). Die Aufnahme von 2 g Chinin ist für herzkranke Erwachsene lebensbedrohlich. Überdosierungen bedingen u. a. schwere zentralnervöse Störungen und kardiale Komplikationen. Der Tod tritt durch Herzstillstand oder zentrale Atemlähmung ein (3, 6).

3.1.2.2 Chininarinde als Arzneimittel

In der Monographie „Cinchona cortex (Chininarinde)“ der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (16) werden für eine Tagesdosis¹ von 1 bis 3 g Droge aufgrund der magensaft- und speichelsekretionsfördernden **Wirkung** als **Indikationen** Appetitlosigkeit und dyspeptische Beschwerden, als **Kontraindikationen** Schwangerschaft und Überempfindlichkeit gegen Cinchonaalkaloide und als **Interaktionen** die Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien genannt. Als **Nebenwirkungen** werden gelegentliche Überempfindlichkeitsreaktionen und selten erhöhte Blutungsneigung durch Thrombocytopenie angegeben, wobei in diesen Fällen sofort ein Arzt aufzusuchen ist. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass durch die Einnahme eine Sensibilisierung gegen Chinin und Chinidin möglich ist.

Bereits im Kommentar zur 9. Ausgabe des Deutschen Arzneibuchs (10) wird die Anwendung von Zusammengesetzter Chinatinktur *Cinchonae tinctura composita* aufgrund der Allergisierungsgefahr als „nicht mehr zu empfehlen“ beschrieben.

¹ Eine Tagesdosis von 1 bis 3 g Chininarinde entspricht, legt man für die Droge einen Chiningehalt von 0,8-4 % zugrunde (5), einer Tagesdosis von 8 mg bis 120 mg Chinin, vergesellschaftet mit anderen Cinchonaalkaloiden.

3.1.2.3 Chinin in Lebensmitteln

3.1.2.3.1 Stellungnahmen internationaler Gremien

Was die Sicherheit des Einsatzes von Chinin in Lebensmitteln und insbesondere in Erfrischungsgetränken anbelangt, liegen Bewertungen vom Scientific Committee on Food (SCF) (17) aus dem Jahre 1988 und vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) aus den Jahren 1990 (18) und 1993 (19) vor. Diese stützen sich u. a. auf in-vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen sowie Humanbefunde. Auf die Gesamtheit dieser Daten kann hier nur auszugsweise und zusammenfassend Bezug genommen werden. Für Detailinformationen muss auf die im Literaturverzeichnis genannten Stellungnahmen (17-19) verwiesen werden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Chinin bzw. Chininsalze im EU-Aromastoffregister (20, 21) als prioritär (vorrangig) zu bewertende Substanzen gekennzeichnet sind (22).

Der SCF kam bei seiner Bewertung zu folgenden Schlussfolgerungen (17):

Der Ausschuss ist jetzt überzeugt davon, dass die Verwendung von Chinin in bitteren alkoholfreien Getränken sich nicht nachteilig auf die Nachkommenschaft auswirkt und keine teratologischen Wirkungen hat.

Dem Ausschuss liegen auch Informationen über die tatsächliche und potentielle Aufnahme von Chinin aus bitteren alkoholfreien Getränken auf europäischer Ebene vor. Die geschätzte tatsächliche Aufnahme in den europäischen Ländern liegt durchschnittlich bei einem Wert in der Größenordnung von 0,26 mg pro Person pro Tag und auch bei Personen, die regelmäßig bittere Getränke zu sich nehmen, ist davon auszugehen, dass die durchschnittliche tägliche Aufnahme 5 mg Chinin/Person/Tag nicht überschreitet. Durch diese Informationen sieht sich der Ausschuss bestätigt und stellt fest, dass die Aufnahme sich offensichtlich auf die erwachsene Bevölkerung beschränkt.

Militärpiloten von Düsenflugzeugen, die 105 mg Chinin täglich zu sich nahmen, zeigten bei äußerster Belastung leicht nachteilige Wirkungen, die jedoch im Zusammenhang mit der Verwendung von Chinin als Lebensmittelzusatzstoff für irrelevant gehalten werden. Bei freiwilligen Versuchspersonen konnte unter normalen Bedingungen bei einer Dosis von 120 mg/Person/Tag keine Wirkung festgestellt werden. Dies sollte im Zusammenhang mit der geschätzten maximalen Tagesaufnahme von 5 mg/Person/Tag in den Mitgliedstaaten gesehen werden.

Einige Personen reagieren überempfindlich auf Chinin, was auch bei anderen Lebensmittelbestandteilen und -zusatzstoffen der Fall ist. Diese Personen sollten durch einen besonderen Hinweis auf dem Etikett über das Vorhandensein von Chinin informiert werden.

Unter toxikologischem Gesichtspunkt sieht der Ausschuss keinen Grund, sich gegen eine weitere Verwendung von Chinin in Bittergetränken in den derzeitigen Mengen (bis zu höchstens 100 mg/Liter) auszusprechen.

Die zusammenfassende Bewertung von JECFA aus dem Jahr 1990 lautet (18):

COMMENTS

Biochemical studies, short-term studies in rats, teratology studies in rats, and mutagenicity studies were reviewed. In these studies, no-effect levels ranged from 40 mg per kg bw per day to 100 mg per kg bw per day. Mutagenicity studies were negative. Varied complaints including headaches and transient visual problems were reported in human volunteer studies using doses of 100 mg of quinine hydrochloride per person per day. These findings were not confirmed in a second, controlled study using 120 mg per person per day. A third study showed electronystagmographic changes in stressed subjects for which a no effect level of 52.5 mg quinine per person per day was determined. The Committee concluded that a Temporary ADI could be established on the basis of the human data. In view of the fact that the toxicity of concern was acute and reversible in nature and that there is extensive experience of human consumption without reports of acute toxicity except very rarely in individuals with hypersensitivity, the Committee saw no need to require a margin of safety.

EVALUATION

*Level causing no toxicological effect
Rats: 40 mg quinine hydrochloride/kg bw/day
Humans: 0.9 quinine mg/kg bw/day.*

*Estimate of temporary acceptable daily intake
0-0.9 mg quinine/kg bw/day.*

Dies wurde durch die JECFA-Stellungnahme aus dem Jahr 1993 (19) mit folgendem Wortlaut aktualisiert:

COMMENTS

The Committee concluded that the data demonstrated a clear NOEL with respect to the ocular effects of 80 mg of anhydrous quinine hydrochloride per day, equivalent to 72 mg of quinine free base. No treatment-related effects on audition or clinical biochemical abnormalities were observed at doses up to 160 mg of anhydrous quinine hydrochloride per day.

EVALUATION

The previously established temporary ADI was withdrawn and, in the light of data on levels of use in beverages, the results of the consumption study and the additional data on humans, the Committee concluded that current use levels in soft drinks of up to 75 mg/l (as quinine base) were not of toxicological concern. However, the Committee noted that a small group of consumers shows an idiosyncratic hyper-reactivity to quinine, and recommended that the consumer should be informed by appropriate means of the presence of quinine in foods and beverages in which it is used. The contribution of other uses of quinine in food and alcoholic beverages to daily intakes was considered to be negligible.

Nach erneuter Änderung lautet die aktuelle Bewertung der JECFA wie folgt (44):

At its present meeting, the Committee re-assessed the toxicological information in the light of new data on levels of quinine in beverages. The Committee concluded that current levels of up to 100 mg/l (as quinine base) in soft drinks were not of toxicological concern.

The contribution of other uses of quinine in food and alcoholic beverages to daily intakes was considered to be negligible. The Committee again noted that certain consumers showed idiosyncratic hyper-reactivity to quinine, and reiterated its recommendation that the consumer should be informed by appropriate means of the presence of quinine in foods and beverages in which it is used. A toxicological monograph was not prepared. The existing specifications for quinine hydrochloride and quinine sulfate were revised.

Die in der 1990 veröffentlichten JECFA-Monographie erörterten oralen Kurzzeitstudien an Ratten wurden zwischenzeitlich publiziert (23). Vor allem aufgrund der Ergebnisse von zwei 13-Wochen-Studien, aus denen 40 bzw. 60 mg Chininhydrochlorid/kg KG/Tag als no effect level (NEL) abgeleitet wurden, stellten die Untersucher fest, dass für Chininhydrochlorid in hohen Dosen (100 und 200 mg/kg KG/Tag) eine geringgradige Hepatotoxizität besteht und die Niere als mögliches Zielorgan zu identifizieren ist (erhöhte Plasma-Harnstoffspiegel vergesellschaftet mit leicht erhöhten Werten anorganischen Phosphors, leicht erhöhte Nierengewichte bei den Männchen, dosisabhängig deutlich erhöhter Wasserkonsum trächtiger Mäuse bei 100 und 200 mg/kg KG/Tag (siehe folgende Beschreibung der Ratten-Teratogenitätsstudie)).

Laut JECFA liegen keine Langzeit- oder Karzinogenitätsstudien vor (18).

In den Bewertungen von SCF und JECFA wurde auch der Frage Rechnung getragen, welche Studien vorliegen, aus denen Aussagen zu möglichen reproduktions- und embryotoxischen Effekten abgeleitet werden können. In der Beurteilung von JECFA (18) wird darauf hingewiesen, dass Reproduktionsstudien fehlen.

Von den vorliegenden tierexperimentellen teratologischen Studien wird von JECFA (18) zunächst eine inzwischen veröffentlichte Sondierungsstudie (23) angeführt, in der vier Gruppen von 25 trächtigen Ratten Chininhydrochlorid in Dosen von 0, 50, 100 oder 200 mg/kg KG/Tag vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit oral verabreicht wurde. In Übereinstimmung mit den Befunden der 13-wöchigen Fütterungsstudien hatten die Muttertiere der beiden oberen Dosierungsgruppen geringere Gewichtszunahmen als die Kontrolltiere gezeigt. Auffällig ist der dosisabhängig deutlich erhöhte Wasserkonsum der Muttertiere in den Gruppen mit 100 und 200 mg/kg KG/Tag, den die Untersucher im Zusammenhang mit den die Nierenfunktion betreffenden, veränderten Parametern der 13-Wochenstudien diskutieren (siehe oben). Bei den dort untersuchten Tieren wurde jedoch kein erhöhter Trinkwasserkonsum festgestellt. Die Gewichte des Wurfs und der Föten (Mittelwerte) waren in der Höchstdosisgruppe signifikant reduziert. Die Gesamtzahl der Variationen der Sternebrae (Ossifikationszentren in den Sternumsegmenten) war in der Höchstdosisgruppe signifikant und in der Gruppe mit 100 mg/kg KG/Tag leicht erhöht im Vergleich zu den Kontrolltieren. Zwischen den Dosisgruppen wurden keine Unterschiede in den Daten festgestellt, die sich auf Trächtigkeit, Resorptionsgesamtzahl, Wurfgröße, Geschlechterverhältnis oder bedeutende Fehlbildungen bezogen. Die Anzahl visceraler Anomalien erscheint in der Höchstdosisgruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen tendenziell erhöht (nicht signifikant). Die Autoren schlossen, dass die 100 mg/kg KG/Tag-Gruppe keinen nachteiligen Effekt auf die embryonale oder fötale Entwicklung zeigte.

In einer weiteren von Lapointe und Nosal publizierten Rattenstudie (24) erhielten zwei Gruppen von je 5 Weibchen 2 Wochen vor der Trächtigkeit beginnend bis zum Ende der Laktation jeweils 0 bzw. 0,25 mg/mL Chinin mit dem Trinkwasser (ungefähr 40 mg/kg KG/Tag). In der Nachkommenschaft der behandelten Tiere wurden signifikant verringerte Körpergewichte, signifikant verzögerte Augenöffnung und Zahndurchbrüche sowie in je einem Fall Syndaktylie an der rechten Vorderpfote sowie Anophthalmie des rechten Auges beobachtet. Die Aus-

sagekraft der Ergebnisse muss aufgrund der geringen Gruppenstärke und anderer Mängel als eingeschränkt angesehen werden (18).

Darüber hinaus wurden vom SCF und von JECFA nicht publizierte Teratogenitätsstudien mit Desoxychinin, einem bei Sonnenlichteinwirkung aus Chinin entstehendem Abbauprodukt, in die Bewertungen einbezogen (17, 18). In einer Studie wurde Desoxychinin per Schlundsondierung in Dosen von 0; 6,67; 20 oder 60 mg/Kg KG/Tag an 4 Gruppen mit je 30 Ratten vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit verabreicht. 20 Tiere pro Gruppe wurden getötet und ihre Föten untersucht. Bei den restlichen 10 Tieren wurde die Entwicklung der Nachkommenschaft geprüft. Die durchschnittliche Wurfgröße in den Gruppen mit 6,67 und 60 mg/kg KG/Tag war verringert, was von den Forschern auf behandlungsunabhängige Präimplantationsverluste zurückgeführt wurde. In der Höchstdosisgruppe wurde ein erhöhter Prozentsatz von Föten mit 14 Rippen gefunden. Die Forscher stellten keine behandlungsbedingten Entwicklungseffekte (Überprüfung von Schneidezahndurchbruch, Ohrmuschelentfaltung, Augenöffnung, Schreckreaktion, Pupillenreflex, Erreichen normaler ventraler Position aus der Rückenlage, Fähigkeit auf den Füßen zu landen) fest und kamen zu dem Schluss, dass die in der Studie geprüften Dosen keine signifikanten behandlungsbedingten nachteiligen Effekte hervorgerufen haben (17, 18).

In einer weiteren oralen Studie (Schlundsondierung) wurden 4 Gruppen von je 15 Kaninchen von Tag 6 bis 18 der Trächtigkeit mit Desoxychinin in Dosen von 0, 20, 40 oder 80 mg/kg KG/Tag behandelt. In der Höchstdosisgruppe starben 3 Tiere kurz nach der Behandlung, die restlichen Tiere zeigten vom 10. bis 23. Tag der Trächtigkeit eine verminderte Gewichtszunahme. Die Untersucher stellten keinen signifikanten behandlungsbedingten entwicklungstoxischen Effekt fest. In einer vorgeschalteten Orientierungsstudie waren bei einer Dosierung von 135 mg/kg KG/Tag bei den Elterntieren Gewichtsabnahme, Zunahme der Sterblichkeit, Anorexie, Verhaltensänderung, Krämpfe und Kollaps beobachtet worden (17, 19).

In der Bewertung des SCF werden weitere Teratogenitätsstudien mit Chinin ohne Erörterung als Referenzen genannt (17). Hiervon ergaben beispielsweise die Untersuchungen von Tanimura (12), dass nach oraler Verabreichung von Chininhydrochlorid in Dosen von 20, 100 oder 200 mg/kg KG/Tag an insgesamt 6 Affen (*Macaca fuscata* oder *Macaca mulatta*) vom 27. bis 29. Tag der Trächtigkeit als einzige Anomalie bei einem Fötus eine 13. Rippe (20 mg/kg KG/Tag) festgestellt wurde. Retroplacentale Hämatome und/oder gelbliche Amnionflüssigkeit bei 2 der 6 behandelten Tiere (20 und 100 mg/kg KG/Tag) wurden als mögliche Hinweise auf abortive Effekte gewertet. In der Veröffentlichung von Tanimura werden auch die Ergebnisse zehn älterer Teratogenitätsstudien an verschiedenen Spezies mit Unterschieden bezüglich Dosis, Behandlungsintervall und Applikationsart aufgeführt. Als Befunde wurden in zwei Studien keine Embryotoxizität bzw. keine Fehlbildungen, ansonsten aber Degeneration von Hörnerv und Ganglion cochleare, mitochondrielle Veränderungen und Hämorrhagie in der Cochlea sowie mehrfach ZNS-Anomalien (wie Anencephalie und Mikrocephalie), Wachstumsretardierung und Tod in utero festgestellt.

3.1.2.3.2 Fallberichte und Einzelstellungennahmen zu chininhaltigen Lebensmitteln

Einige Fachpublikationen befassen sich mit unerwünschten Wirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen in Folge des Konsums chininhaltiger Erfrischungsgetränke (25-34). Veröffentlichungen, die das Auftreten von Seh- und Hörstörungen sowie Kopfschmerzen nach dem Konsum chininhaltiger Tonicgetränke und die Ermittlung entsprechender no observed adverse effect level zum Thema haben (25-27), wurden in den Berichten von SCF bzw. JECFA (17-19) näher erörtert. Aus anderen Arbeiten ist bekannt, dass durch den Genuss chininhaltiger Erfrischungsgetränke (z. B. 1 Glas Bitter Lemon) z. T. schwere Überempfindlichkeitsre-

aktionen ausgelöst wurden. Beschrieben werden beispielsweise eine als „Bitter Lemon Purpura“ bezeichnete thrombocytopenische Purpura oder hämolytische Anämien, die z. T. durch Nierenversagen kompliziert wurden; dabei wurden disseminierte intravasale Gerinnungen diagnostiziert (28-31).

Für die vorliegende Fragestellung ist vor allem eine Publikation von Evans et al. (32) relevant. Die Autoren berichten von einem Neugeborenen, das 24 Stunden nach der Geburt als „jittery“ (nervös, zitterig) beschrieben wird, wobei diese Symptomatik auch noch am 7. und 15. Tag, jedoch nicht mehr 2 Monate nach der Geburt diagnostiziert wurde. Von der 24. Schwangerschaftswoche an bis zur Geburt in der 41. Schwangerschaftswoche hatte die Mutter täglich 1136 mL Tonic Water getrunken, was einer Aufnahme von 60 mg Chinin täglich entspricht. Während dieses Zeitraums hatte sie zweimalig an Tinnitus gelitten. Am 7. Tag nach der Geburt wurde das mütterliche Blut mit negativem Resultat auf Chinin analysiert, der Chininnachweis im Urin des Säuglings fiel jedoch positiv aus. Die Autoren sehen einen Chininzug als Ursache der Symptomatik beim Säugling an. Sie erläutern, dass Chinin die Refraktärperiode der Skelettmuskeln erhöht und das Absetzen des Chinins vermutlich zur Enthemmung der Skelettmuskeln geführt hätte.

Darüber hinaus wurden Fälle publiziert, in denen die Aufnahme von Chinin mit größeren Mengen Tonic Water die Neueinstellung einer Antikoagulans-Therapie notwendig machten. So war eine Patientin monatelang stabil auf 6 mg Warfarin/Tag eingestellt gewesen, als ihr täglicher Warfarinbedarf plötzlich auf 4 mg oder darunter sank. Als Ursache hierfür wurde der tägliche Konsum von 1-1,5 L Tonic Water ermittelt. Als sie diesen einstellte, musste die Warfarindosis wieder auf den ursprünglichen Wert angehoben werden. Bei einer zweiten Patientin wurde plötzlich die Halbierung der täglichen Warfarindosis von 4 mg auf 2 mg notwendig, wobei einige Tage lang Einstellungsschwierigkeiten bestanden. Auch hier konnte ein hoher Konsum von Tonic Water (über 2 L täglich) als Ursache festgestellt werden. Der Autor geht von einem Chiningehalt von 79 mg/L der konsumierten Erfrischungsgetränke und somit von einer täglichen Aufnahme von 80-180 mg Chinin durch seine Patientinnen aus (33).

Im Hinblick auf relevante Veröffentlichungen zum Konsum von chininhaltigen Erfrischungsgetränken (23, 25, 26, 32, 33) äußerte sich Berglund (34) in der Zeitschrift „Toxicology“ folgendermaßen:

It is unfortunate if the public is given the impression that drinks containing quinine are safe. Transient blurring of vision can be disastrous if experienced by air plane pilots or motor vehicle drivers. Interaction with warfarin and neonatal withdrawal jitteriness should be of concern.

Schließlich muss auf nicht offizielle Informationen im Internet hingewiesen werden, in denen das Trinken von Tonic Water als Vorbeugung oder beim Auftreten nächtlicher Wadenkrämpfe insbesondere für Schwangere empfohlen wird. Auf anderen Internetseiten hingegen wird wegen möglicher weheneleitender Wirkungen vom Konsum von Tonic Water während der Schwangerschaft abgeraten.

3.1.2.3.3 Exposition mit chininhaltigen Erfrischungsgetränken

Nach Angaben des SCF, die auf Informationen der UNESDA (Vereinigung der Verbände von Herstellern kohlenensäurehaltiger Getränken in den EWG-Ländern) basieren, ist bei alkoholfreien Tonicgetränken von einem maximalen Chiningehalt von 80 mg/L und bei bitteren Zitronengetränken von einem maximalen Chiningehalt von 45 mg/L auszugehen. Weiterhin

enthalten laut UNESDA auch einige alkoholhaltige Aperitifs Chinin (ungefähr 10 mg/L). In anderen Lebensmitteln werde der Stoff jedoch nicht verwendet (17).

Während in dem SCF-Gutachten (17) noch auf Verbrauchsdaten aus älteren Marktstudien Bezug genommen werden musste (vgl. 3.1.2.3.1), werden von JECFA (19) die Daten einer neueren, an Konsumenten von chininhaltigen Softdrinks in Großbritannien, Frankreich und Spanien durchgeführten Verbrauchsstudie zitiert (Quinine consumption study, Unpublished Report, Cadbury Beverages Inc., 1991). Hiernach betrug die durchschnittliche Chininaufnahme über 14 Tage zwischen 6,1 und 9,3 mg/Person/Tag (90. Perzentile), die maximale Chininaufnahme an einem einzelnen Tag reichte von 75 mg/Person in Frankreich bis 104,4 mg/Person in Großbritannien (ausgehend von einem Körpergewicht von 60 kg errechnen sich maximale Expositionswerte von 1,25 mg/kg KG/Tag bzw. 1,74 mg/kg KG/Tag). Dies entspräche bei einem Gehalt von 80 mg Chinin/L einem Konsum von 940 bis 1300 mL des Getränkes pro Person pro Tag. Diese Aufnahmemenge ist im Einzelfall durchaus realistisch, da chininhaltige Erfrischungsgetränke zum Durstlöschen als Hauptflüssigkeitsquelle genutzt werden können und in vergleichsweise großen Flaschen (z. B. mit dem Volumen von 1L) verkauft werden. Dies zeigen auch die geschilderten Fallbeschreibungen (vgl. 3.1.2.3.2).

Was den Konsum chininhaltiger Softdrinks durch besondere Risikogruppen angeht, sind keine Expositionsdaten bekannt, bis auf eine in der SCF-Stellungnahme (17) zitierte Studie aus Großbritannien, wonach Kinder bis zum 15. Lebensjahr 1 % des Gesamtverbrauchs an Tonic- und ungefähr 5 % des Gesamtverbrauchs an Bitter-Lemon-Getränken konsumieren.

Was das Konsumverhalten in der Schwangerschaft betrifft, so ist anzunehmen, dass Frauen, die vor der Schwangerschaft chininhaltige Erfrischungsgetränke regelmäßig und/oder in größeren Mengen als Durstlöcher getrunken haben, dies auch in der Schwangerschaft fortsetzen, so dass auch bei Schwangeren tägliche Maximalexpositionen um 100 mg/Person/Tag resultieren könnten. Für die Risikobetrachtung relevant ist die Möglichkeit, dass Frauen gerade in der Schwangerschaft – inoffiziellen Empfehlungen folgend, etwa um nächtlichen Wadenkrämpfen entgegenzuwirken, morgendlicher Übelkeit zu begegnen oder alkoholische Getränke zu ersetzen –, chininhaltige Erfrischungsgetränke in größeren Mengen als zuvor zu sich nehmen.

3.1.3 Bewertung und Diskussion

3.1.3.1 Konsum in der Schwangerschaft

Im Zentrum der Bewertung durch das BfR steht die Frage, ob aus der Chininaufnahme mit Erfrischungsgetränken in der Schwangerschaft unerwünschte Wirkungen für den mütterlichen Organismus und/oder die Nachkommenschaft resultieren können. Da chininhaltige Erfrischungsgetränke auch in der Schwangerschaft zum Durstlöschen getrunken werden können, geht das BfR im Sinne einer worst-case-Annahme davon aus, dass eine tägliche Maximalexposition um 100 mg Chinin/Person/Tag vorliegen kann. Gerade mit Blick auf Schwangere und deren Nachkommen hält das BfR eine Risikobewertung auf der Basis von täglichen Durchschnittsexpositionswerten, die aus Aufnahmen über einen längeren Zeitraum berechnet wurden, für nicht gerechtfertigt, da auch akute Dosis-Wirkungsbeziehungen zu analysieren sind. Beispielsweise sind bei einer Embryotoxizitätsbetrachtung die kurzfristig während einer empfindlichen Zeitspanne einwirkenden Dosen relevant. Für Chinin sind an Mensch und Tier verschiedene reproduktionstoxikologisch relevante Effekte beschrieben worden. Sowohl im Hinblick auf fötale als auch auf maternale Parameter bestehen hierbei aber z. T. erhebliche Kenntnislücken, insbesondere zu Dosis-Wirkungsbeziehungen und Schwellendo-

sen, so dass eine abschließende Risikobewertung auf Basis der genannten Daten nicht möglich ist.

Was embryotoxische (teratogene) Wirkungen am Tier (vgl. 3.1.2.3.1) angeht, so wurde aus einer Studie an Ratten (23) ein no observed adverse effect level (NOAEL) von 100 mg Chininhydrochlorid/kg KG/Tag (entsprechend 82 mg Chininbase/kg KG/Tag) abgeleitet. Dieser NOAEL weist lediglich einen Abstand von Faktor 47 zum höchsten, von JECFA genannten maximalen Tagesexpositionswert von 104,4 mg Chinin/Person/Tag (entsprechend 1,74 mg Chinin/kg KG/Tag) aus chininhaltigen Erfrischungsgetränken auf (vgl. 3.1.2.3.3). Dieser Vergleich ist mit der Unsicherheit behaftet, dass anders als üblicherweise gefordert keine weitere Embryotoxizitätsstudie mit Chinin an Nichtnagern (abgesehen von der Kaninchenstudie mit Desoxychinin) die genannten tierexperimentellen Befunde erhärtet und eine zweite, wegen inadäquater Versuchsanordnung nur bedingt aussagekräftige Perinatalstudie an Ratten (24) auf einen niedrigeren NOAEL hinweist. Beim Menschen wurden teratogene Effekte verschiedenster Art mit der Einnahme von Chinin als Abortivum (meist in Dosen von insgesamt 1-4 g) in Zusammenhang gebracht, wobei sich ein Abstand von ca. Faktor 10-40 zur oben genannten maximalen Chinin-Tagesexposition aus Erfrischungsgetränken errechnet (vgl. 3.1.2.1.6).

Von Bedeutung für die vorliegende Risikobewertung ist vor allem ein Fall von Entzugerscheinungen und damit einhergehender starker (wenngleich anscheinend reversibler) gesundheitlicher Beeinträchtigung eines Neugeborenen, dessen Mutter in der Schwangerschaft Tonic Water regelmäßig in Mengen, die 60 mg Chinin pro Tag entsprechen, konsumiert hat (3.1.2.3.2). Aufgrund der guten Plazentagängigkeit werden also bereits durch die Zufuhr von nur 60 mg Chinin pro Tag fötale Chininblutspiegel erreicht, die Wirkungen auf den fötalen Organismus (nämlich vermutlich Erhöhung der Refraktärzeit der Skelettmuskulatur) entfalten, ohne die es nicht zu Entzugerscheinungen kommen könnte. Auch dieser Sachverhalt verdeutlicht Defizite im Hinblick auf reproduktionstoxikologische Kenntnisse. Abgesehen von tierexperimentellen Multigenerationsstudien, fehlen aussagekräftige tierexperimentelle Studien zur peri- und postnatalen Entwicklung, in denen sich die Exposition nicht (wie in der o. g. Untersuchung von Colley et al. (23) bzw. in den Teratogenitätsstudien mit Desoxychinin an Ratten und Kaninchen (vgl. 3.1.2.3.1)) auf die kurze Phase der Organogenese beschränkt, sondern während der gesamten Fötalentwicklung und über die Geburt hinaus bis zum Ende der Laktation erfolgt, und in denen insbesondere auf pränatal induzierte funktionelle Abnormitäten und Verhaltensänderungen auch im postnatalen Entwicklungsverlauf geprüft wird. So fehlen Informationen zu Schwellendosis und möglichen Folgeschäden oder späteren Entwicklungsstörungen, bezüglich der klärungsbedürftigen Wirkung von Chinin auf den Fötus, die zu der Entzugerscheinung führte. Forschungsbedarf besteht darüber hinaus im Hinblick auf Anzeichen für eine Chininkumulation in fötalen Geweben, die aus alten Studien abgeleitet werden (vgl. 3.1.2.1.3).

Auch bezüglich der wehenanregenden Wirkung von Chinin, die mit dem Risiko verbunden ist, eine Fehl- oder Frühgeburt mit allen damit assoziierten Risiken zu bedingen, sind keine klaren Dosis-Wirkungsbeziehungen und Schwellendosen bekannt. Früher wurde Chinin in der Dosierung von 300 mg bis 500 mg zweimal täglich (oral) zur Wehenanregung in der Einleitungsphase der Geburt eingesetzt, die Wirkung galt als unsicher (vgl. 3.1.2.1.2). Wegen der wehenfördernden Wirkung von Chinin gilt eine Schwangerschaft bei der Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe mit diesem Wirkstoff als Kontraindikation (vgl. 3.1.2.1.1 und 3.1.2.1.5). Die dabei eingesetzte Dosis entspricht 166 mg freier Chininbase und liegt damit nur um den Faktor 1,6 oberhalb des oben genannten maximalen täglichen Aufnahmewertes von 104,4 mg Chinin aus Bitterlimonaden. In der Monographie der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (16) wird auch für Chininarinde – deren Einsatz als Arznei-

mittel zu Chininaufnahmen führt, die den mit Bittergetränken konsumierten Chininmengen entsprechen – eine Schwangerschaft als Kontraindikation angegeben (vgl. 3.1.2.2). Andererseits wird im Rahmen von Überlegungen, ob schwere Malariaformen während der Schwangerschaft mit Chinin therapiert werden sollten, eine oxytocinartige Wirkung von entsprechenden Chinindosen im dritten Trimester der Schwangerschaft in Frage gestellt (vgl. 3.1.2.1.6). In diesem Zusammenhang sind ferner nicht weiter abgeklärte Hinweise auf abortive Effekte in Affenversuchen bei 20 und 100 mg/kg KG/Tag zu erwähnen.

Als weiterer maternaler Effekt von Chinin, für den keine Schwellendosis bekannt ist, ist die Induktion von Hyperinsulinämie und Hypoglykämie zu nennen, die im Zuge von Malariatheapien im letzten Schwangerschaftsdrittel festgestellt wurden (vgl. 3.1.2.1.6). Des Weiteren ist insbesondere aufgrund der Anwendung von Chinin als Abortivum bekannt, dass Chinin in der Frühschwangerschaft als Überempfindlichkeitsreaktion akute hämolytische Anämien, häufig mit fatalem Ausgang, auslösen kann, in einem Fall bereits nach Einnahme von nur 0,4 g Chinin (vgl. 3.1.2.1.4 und 3.1.2.1.6). Statistiken darüber, in welchem Ausmaß und in welchem Schweregrad Überempfindlichkeits- und andere Unverträglichkeitsreaktionen in der Schwangerschaft infolge des Konsums chininhaltiger Erfrischungsgetränke auftraten, sind nicht bekannt. Auch diese Kenntnislücken erschweren die Risikobewertung.

Bereits oben wurde erwähnt, dass mit Chinin aus Bitterlimonaden eine vielfältig pharmakologisch aktive Substanz in Mengen aufgenommen werden kann, die möglicherweise pharmakologische Wirkung zeigen und therapeutisch genutzte Dosen nur geringfügig (um den Faktor 1,6) unterschreiten. Diese Ausnahmesituation wird im Lebensmittelbereich sonst nur bei zentralnervös anregenden oder dämpfenden Genussmitteln (z. B. Kaffee oder alkoholischen Getränken) akzeptiert. Nicht zuletzt die inoffiziellen Internetempfehlungen, Tonic Water gegen nächtliche Wadenkrämpfe „einzunehmen“, machen die Sonderstellung von chininhaltigen Bitterlimonaden deutlich und zeigen, dass die im pharmazeutischen Bereich geltenden risikoabwehrenden Maßnahmen auch für den Lebensmittelbereich relevant sind. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im Lebensmittelbereich die Beratungs- und Kontrollfunktion des Arztes entfällt und auch keine umfassenden Dosierungsanleitungen und Risikoinformationen gegeben werden können. Schließlich ist auf eine Unklarheit hinsichtlich der Kumulation von Chinin hinzuweisen: Befunde einer Meta-Analyse zur Wirksamkeit bei der Wadenkrampftherapie deuten auf eine Kumulation wiederholter Chiningaben hin. Dies widerspricht allerdings anderen pharmakokinetischen Angaben (vgl. 3.1.2.1.1 und 3.1.2.1.3).

Ausgehend von derzeit verfügbaren Daten und im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes empfiehlt das BfR, während der Schwangerschaft auf den Verzehr chininhaltiger Getränke zu verzichten. Diese Empfehlung erfolgt in Anlehnung an die für chininhaltige Medikamente zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe sowie für Chinarinde im Arzneimittelbereich bestehende Kontraindikation bei bestehender Schwangerschaft. Diese Empfehlung trägt nicht nur den zahlreichen Kenntnislücken und geringen Sicherheitsabständen zwischen Expositionsdosen und NOAEL bzw. toxischen Dosen und pharmakologischen Wirkdosen Rechnung, sondern auch dem Bericht über die gesundheitliche Beeinträchtigung eines Neugeborenen nach regelmäßigem täglichen Tonic Water-Konsum der Mutter (Aufnahme von 60 mg Chinin/Tag) während der Schwangerschaft (vgl. 3.1.2.3.2). Darüber hinaus entspricht die Empfehlung den Grundsätzen, dass der Gesundheitsschutz im Lebensmittelbereich den Maßnahmen zur Risikoabwehr im Arzneimittelbereich zumindest gleichwertig sein sollte, wobei Schwangere bzw. Ungeborene und Säuglinge als besonders schützenswerte Gruppen anzusehen sind.

3.1.3.2 Konsum durch andere Personengruppen

Basierend auf den allgemeingültigen Ausführungen im Kapitel 3.1.3.1.1 wird empfohlen, dass neben Schwangeren auch all jene Personengruppen auf den Verzehr chininhaltiger Erfrischungsgetränke verzichten, für die die Einnahme von Chinin zur Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe und von Chinarinde bzw. ihren Zubereitungen in Arzneimitteln als kontraindiziert angesehen wird (3,16). Hierbei handelt es sich um Menschen, die an Tinnitus oder Vorschädigung des Sehnervs, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Symptome: hämolytische Anämie), Myasthenia gravis oder Überempfindlichkeit gegen Chinin bzw. Cinchonaalkaloide leiden (vgl. 3.1.2.1.5, 3.1.2.2). Personen, die Herzrhythmusstörungen haben (vgl. 3.1.2.1.5) oder mit Medikamenten therapiert werden, die mit Chinin Wechselwirkungen zeigen (vgl. 3.1.2.1.7, 3.1.2.2), sollten chininhaltige Limonaden nur in Rücksprache mit ihrem Arzt zu sich nehmen. Dies gilt insbesondere für die Antikoagulantientherapie, da hier Beschreibungen von Fällen vorliegen, bei denen nach erhöhtem Konsum von Tonic Water eine Dosisreduktion des gerinnungshemmenden Präparates notwendig wurde (3.1.2.3.2). Für Verkehrsteilnehmer sind Hinweise auf mögliche Sehstörungen infolge des Konsums größerer Mengen an Bittergetränken relevant (vgl. 3.1.2.3.2).

Ob auch für Stillende und Kinder – letztere konsumieren nach einer vom SCF zitierten Studie aus Großbritannien 1 % des Gesamtverbrauchs an Tonicgetränken und 5 % des Gesamtverbrauchs an Bitter-Limon-Getränken – die Empfehlung ausgesprochen werden sollte, den Konsum von Bitterlimonaden einzuschränken, lässt sich beim gegenwärtigen Kenntnisstand nicht beurteilen. Zur Beantwortung dieser Frage fehlen entsprechende Studien, insbesondere zur Reproduktionstoxikologie (3.1.2.3.1, 3.1.3.1.1). Ungeklärt ist ferner, ob auch ältere Menschen einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, wie in der Literatur bezüglich der Wadenkrampfbehandlung erwähnt wird (9) (3.1.2.1.1).

3.2 Handlungsrahmen/Maßnahmen

3.2.1 Spezielle Maßnahmen

Aus den Ausführungen in den Unterpunkten 3.1.3.1 und 3.1.3.2 geht hervor, dass der Verzehr chininhaltiger Getränke für verschiedene Verbrauchergruppen mit einem Risiko verbunden ist. Das BfR hält aus diesem Grund Maßnahmen zur angemessenen Information der Betroffenen für notwendig. Etikettierungshinweise sind hierbei grundsätzlich der bevorzugte Weg. Bei der Fülle der zu vermittelnden Informationen sind sie allerdings nicht einfach umzusetzen. Risikogruppen, die aus Krankheitsgründen medizinisch betreut werden müssen, könnten im Rahmen der ärztlichen Beratung und Therapiebegleitung mit detaillierten Zusatzinformationen versorgt werden.

Neben der Information bestimmter Risikogruppen hält das BfR eine Aufklärung aller Konsumenten chininhaltiger Erfrischungsgetränke für erforderlich. Sie sollten über die Symptome von Cinchonismus bzw. Chininüberempfindlichkeit (insbesondere neurotoxische Wirkungen, z. B. Tinnitus, Sehstörungen, Verwirrtheit; Anzeichen thrombocytopenischer Purpura, z. B. Hautblutungen, Blutergüsse) aufgeklärt werden. Außerdem ist ihnen anzuraten, beim Auftreten entsprechender Symptome die Chininzufuhr sofort zu beenden und einen Arzt zu konsultieren.

Das BfR empfiehlt, die Bewertung des SCF aus dem Jahr 1988 zu aktualisieren und in diesem Zuge eine EU-weit abgestimmte Vorgehensweise bezüglich der Verbraucherinformationen sowie im Hinblick auf bestehenden Forschungsbedarf anzustreben.

Das BfR wird bei den deutschen Giftnformationszentralen basierend auf dieser Stellungnahme eine Umfrage durchführen, ob Unverträglichkeitsreaktionen und Interaktionen mit Arzneitherapien in Folge des Konsums von chininhaltigen Erfrischungsgetränken bekannt sind. Des Weiteren wird das BfR das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) um Auskünfte zu relevanten Nebenwirkungsmeldungen und Überlassung bislang nicht bekannter Befunde bitten.

3.2.2 Allgemeine Maßnahmen

Der geschilderte Sachverhalt macht erneut deutlich, dass das Fehlen einer systematischen Erfassung unerwünschter Wirkungen im Lebensmittelbereich die Beurteilung bestehender Risiken – und damit auch ihre Beseitigung – erheblich erschwert. Es ist davon auszugehen, dass unerwünschte Wirkungen vielfach nicht gemeldet werden, wobei die Dunkelziffer nur schwer abzuschätzen ist. Aus diesem Grund unterstützt das BfR die Einrichtung einer zentralen Stelle, bei der unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Lebensmitteln beobachtet wurden, erfasst und systematisch dokumentiert werden (vgl. dazu die Gesundheitliche Bewertung von Energydrinks (Stellungnahme des BgVV vom 18.03.2002: http://www.bfr.bund.de/cm/208/gesundheitliche_bewertung_von_energydrinks.pdf)).

Das vorliegende Beispiel chininhaltiger Bittergetränke macht deutlich, dass in bestimmten Fällen (bei speziellen Lebensmitteln und ihren Bestandteilen für bestimmte Risikogruppen) zur Minimierung gesundheitlicher Risiken zusätzliche Verbraucherinformationen, die über den Informationsgehalt eines Etiketts hinausgehen, von autorisierter Seite sinnvoll wären. Denkbar wäre beispielsweise die Angabe einer Kontaktadresse auf dem Lebensmitteletikett. Neben Telefonnummer und Anschrift wäre der Hinweis auf eine Internetadresse sinnvoll, über die gezielt für den Verbraucher aufbereitete Informationsseiten abgerufen werden können. Diese Website könnte Verbrauchern helfen, sich angesichts zahlreicher oft widersprüchlicher Internetinformationen zu orientieren.

4 Referenzen

1. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, 2001. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Verlag Urban & Fischer.
2. Goodman & Gilman's, 1996. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. Edition, Verlag McGraw-Hill.
3. Rote Liste, 2004. Editio Cantor Verlag – ECV.
4. Europäisches Arzneibuch, 2002. 4. Ausgabe, Band 2, Monographien A-Z, Deutscher Apotheker Verlag, Govi-Verlag.
5. Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M, 2002. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Govi-Verlag.
6. v. Bruchhausen F, Dannhardt G, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E, Hänsel R, Holzgrabe U, Keller K, Rimpler H, Schneider G, Surmann P, Wolf HU, Wurm G, 1993.

- Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Springer Verlag.
7. Böhme H, Hartke K, 1971.
Deutsches Arzneibuch, Kommentar, 7. Ausgabe, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
 8. Dannenberg AL, Dorfman SF, Johnson J, 1983.
Use of Quinine for Self-Induced Abortion, Southern Medical Journal, Vol. 76, No. 7: 846-849.
 9. Sweetman SC, 2002.
Martindale – The complete drug reference, thirty-third edition, Pharmaceutical Press.
 10. Hartke K, Mutschler E, 1986.
Deutsches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Monographien A-L, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
 11. Looareesuwan S, White NJ, Karbwang J, Turner RC, Phillips RE, Kietinun S, Rackow C, Warrell DA, 1985.
Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy, Lancet II, Vol. 8445: 4-7.
 12. Tanimura T, 1972.
Effects on macaque embryos of drugs reported or suspected to be teratogenic to humans, Acta Endocrin Copenh., Suppl. 166: 293-308.
 13. Nishimura H, Tanimura T, 1976.
Clinical aspects of the teratogenicity of drugs, Excerpta Medica, p. 141-143.
 14. Kup J, 1966.
Multiple Mißbildungen nach Chinin-Einnahme in der Schwangerschaft, Münch. Med. Wochenschr., Vol. 108/45: 2293-2294.
 15. Notelovitz M, Dalrymple D, Funston M, 1970.
Acute renal failure following quinine poisoning, So. Afr. Med. J., Vol. 44: 649-652.
 16. Aufbereitungsmonographie der Kommission E am BGA, 1990.
Cinchonae cortex (Chinarinde), Monographie, Bundesanzeiger Nr. 22a vom 1.2. 1990.
 17. Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 1988.
Bericht des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses über Chinin, Stellungnahme vom 19. Februar 1988, Bericht EUR 11617 DE.
 18. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 1990.
Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series: 26, 29-42, Quinine hydrochloride, World Health Organization, Genf.
 19. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 1993.
Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series: 30, 81-85, Quinine, World Health Organization, Genf.
 20. The Commission of the European Communities, 2002.

- Commission Decision of 23 January 2002 amending Commission Decision 1999/217/EC as regards the register of flavouring substances used in or on foodstuffs, (2002/113/EC), Official Journal of the European Communities, L 49/1, 20.2.2002.
21. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2004.
Entscheidung der Kommission vom 7. April 2004 zur Änderung der Entscheidung Nr. 1999/217/EG hinsichtlich des Verzeichnisses der Aromastoffe (2004/357/EG), Amtsblatt der Europäischen Union, L 113/28, 20.4.2004.
 22. The Commission of the European Communities, 2000.
Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000 laying down the measures necessary for the adoption of an evaluation programme in application of Regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the Council, Official Journal of the European Communities, L 180/8, 19.07.2000.
 23. Colley JC, Edwards JA, Heywood R, Purser D, 1989.
Toxicity studies with quinine hydrochloride, *Toxicology*, Vol. 54: 219-226.
 24. Lapointe G, Nosal G, 1979.
Saccharin- or quinine-induced changes in the rat pups following prolonged ingestion by the dam, *Biol. Neonate*, Vol. 36 (5-6): 273-276.
 25. Zajtchuk JT, Mihail R, Jewell JS, Dunne MJ, Chadwick SG, 1984.
Electronystagmographic findings in long-term low-dose quinine ingestion, *Arch. Otolaryngol.*, Vol. 110: 788-791.
 26. Worden AN, Frape DL, Shephard NW, 1987.
Consumption of quinine hydrochloride in tonic water, *The Lancet*, January 31: 271-272.
 27. Drewitt PN, Butterworth KR, Springall CD, Walters DG, Raglan EM, 1993.
Toxicity threshold of quinine hydrochloride following low-level repeated dosing in healthy volunteers, *Fd. Chem. Toxic.*, Vol. 31 (4): 235-245.
 28. Baylon H, 1979.
Sur les incidents et accidents imputables a la quinine, *Med. et Nut.*, Vol. 15 (6): 437-441.
 29. Murray JA, Abbott I, Anderson DA, Morgan AD, 1979.
Bitter lemon purpura, *BMJ*, Vol. 2: 1551-1552.
 30. Barr E, Douglas JF, Hill CM, 1990.
Recurrent acute hypersensitivity to quinine, *BMJ*, Vol. 301: 323.
 31. Aster RH, 1993.
Quinine sensitivity: a new cause of the hemolytic uremic syndrome, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 119 (3): 243-244.
 32. Evans ANW, Brooke OG, West RJ, 1980.
The ingestion by pregnant women of substances toxic to the foetus, *The Practitioner*, Vol. 224: 315-319.
 33. Clark DJ, 1983.
Clinical curio: warfarin and tonic water, *BMJ*, Vol. 286: 1258.

34. Berglund F, 1989.
Toxicity of quinine, *Toxicology*, Vol. 58: 237-238.
35. Man-Son-Hing M, Wells G, 1995.
Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal leg cramps in elderly people, *BMJ*, Vol. 310: 13-17.
36. Sadler ES, Dilling WJ, Gemmel AA, 1930.
Further investigations into the death of the child following the induction of labour by means of quinine, *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, Vol. 37: 529-546.
37. King EL, 1933.
Does quinine in the induction of labor have a deleterious effect on the fetus?
JAMA, Vol. 101 (15): 1145-1148.
38. Marchetti AA, Fitch LE, 1943.
The effect of the antepartum administration of quinine on labor and the puerperium,
N.Y. State J. Med., Vol. 43: 2183-2191.
39. Terplan KL, Javert CT, 1936.
Fatal hemoglobinuria with uremia from quinine in early pregnancy, *JAMA*,
Vol. 106 (7): 529-532.
40. Vartan CK, Discombe G, 1940.
Death from quinine poisoning, *BMJ*, Vol. 1: 525-526.
41. Licciardello AT, Stanbury JB, 1948.
Acute hemolytic anemia from quinine used as an abortifacient, *New England J. Med.*,
Vol. 238: 120-121.
42. Lang PA, Jones CC, 1964.
Acute renal failure precipitated by quinine sulfate in early pregnancy, *JAMA*, Vol. 188 (5):
464-466.
43. Sylvester PE, Hughes DR, 1954.
Congenital absence of both kidneys, *BMJ*, Vol. 1: 77-79.
44. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 1993.
Evaluation of certain food additives and contaminants, Forty-first report of the Joint
FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series: 837,
13, Quinine, World Health Organization, Genf.