

Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch Guduchi-Kräutertees sind möglich - Datenlage ist aber noch unzureichend

Stellungnahme Nr. 009/2014 des BfR vom 19. März 2013

Guduchi-Kräutertees, die aus Stielen oder Stängeln der Kletterpflanze *Tinospora cordifolia* bestehen, werden in der ayurvedischen Heilkunst verwendet. Die Tees enthalten oft zusätzlich Teile anderer Kräutertee- oder Gewürzpflanzen, wobei der Anteil an *Tinospora cordifolia*-Bestandteilen bis zu 85 % der Zusammensetzung ausmachen kann. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat diese Kräutertees gesundheitlich bewertet.

Die analytische und toxikologische Datenlage zu Guduchi-Kräutertees reicht nicht aus, um eine sicherere Aussage treffen zu können, ob durch den Verzehr ein Gesundheitsrisiko besteht. So ist bekannt, dass die Pflanze bestimmte Glycoside, furanoide Terpenderivate, Alkaloide und Steroide enthält, jedoch nicht, in welcher Menge sie in Guduchi-Kräutertees vorkommen. Auch liegen keine Erfahrungswerte zum traditionellen Verzehr dieses Lebensmittels in Europa vor. Einige Tierstudien deuten darauf hin, dass die männliche Fruchtbarkeit durch Guduchi-Kräutertees beeinträchtigt werden könnte. Tierstudien zu möglichen arzneilichen Wirkungen geben auch Hinweise, dass Inhaltsstoffe von *Tinospora cordifolia* das Immunsystem beeinflussen und blutzuckersenkend wirken. Ob diese Wirkungen auch nach Verzehr von Guduchi-Kräuterteeaufgüssen auftreten, kann wegen fehlender Daten derzeit nicht beurteilt werden. Aus Sicht des BfR leitet sich aus diesen fachlichen Unsicherheiten daher wissenschaftlicher Untersuchungsbedarf ab.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat Kräutertees auf der Basis von *Tinospora cordifolia* („Guduchi Kräutertees“) gesundheitlich bewertet. Diese Tees enthalten oft auch Teile anderer Kräutertee- oder Gewürzpflanzen. Guduchi-Kräutertees gehören in Europa nicht zu den traditionellen Lebensmitteln. In der Europäischen Union sind sie derzeit nicht als neuartiges Lebensmittel eingestuft. Eine Sicherheitsbewertung liegt daher nicht vor. Im Gegensatz zu traditionellen Lebensmitteln dürfen neuartige Lebensmittel und -zutaten in der EU nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn eine entsprechende Zulassung erteilt worden ist.

BfR		BfR-Risikoprofil: Guduchi-Kräutertees (Stellungnahme Nr. 009/2014)			
A	Betroffen ist die Allgemeinbevölkerung	Allgemeinbevölkerung			 
B	Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verzehr von Guduchi-Kräutertees	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich Gesichert
		Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Schwere des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden.			
D	Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E	Kontrollierbarkeit durch Verbraucher (2)	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 009/2014 des BfR vom 19. März 2013).

Erläuterungen

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

Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:

[1] – Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Schwere des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

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

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

Nach Herstellerangaben ist davon auszugehen, dass *Tinospora cordifolia*-haltige Kräutertees regelmäßig über einen längeren Zeitraum getrunken werden können, wobei der Hersteller die tägliche Aufnahmemenge nicht begrenzt.

Die Stellungnahme des BfR bezieht sich auf die Beschreibung und Beurteilung von möglichen unerwünschten Effekten und Risiken, nicht aber von möglichen erwünschten Wirkungen von Kräutertees auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia*. Andere nicht von *Tinospora cordifolia* stammenden Pflanzenbestandteile, die in Kräuterteemischungen auf der Basis von *Tinospora cordifolia* zusätzlich enthalten sein können, sind nicht Gegenstand dieser Beurteilung.

Die Kennzeichnung der Erzeugnisse auf der Verpackung gibt oftmals keine Auskunft darüber, welche Teile von *Tinospora cordifolia* eingesetzt werden. Lediglich im Internet findet sich der Hinweis, dass die Stiele der Pflanze *Tinospora cordifolia* den Hauptbestandteil der Erzeugnisse zu jeweils 80-85 % ausmachen.

2 Ergebnis

Nach Auffassung des BfR ist die analytische und toxikologische Datenlage unzureichend, um eine sichere Aussage treffen zu können, ob durch den Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit zu erwarten ist. Aufgrund der Ergebnisse von Tierversuchen wird insbesondere Untersuchungsbedarf dazu gesehen, ob der Genuss der genannten Kräutertees zu einer Beeinträchtigung der männlichen Fertilität führen kann. Des Weiteren liegen aus Studien zu möglichen arzneilichen Anwendungen Hinweise vor, dass Inhaltsstoffe, die mit Wasser aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* extrahierbar sind, hypoglykämisch, immunmodulatorisch und erhöhend auf die Leukozytenzahl wirken können. Ob derartige in Lebensmitteln unerwünschte Wirkungen auch bei den hier zu bewertenden Kräuterteeaufgüssen auftreten können, lässt sich anhand der hierzu verfügbaren Daten nicht beurteilen.

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass Kräutertees auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* gemäß der bestehenden EFSA Guidance (EFSA, 2009) nicht als Lebensmittel derjenigen Kategorie angesehen werden können, bei der keine Sicherheitsbedenken bestehen („no safety concern“). Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, dass Inhaltsstoffe aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* möglicherweise das männliche Reproduktionssystem schädigen, das Immunsystem beeinflussen und bei Diabetikern blutzuckersenkende Wirkung haben könnten. Für eine verlässliche, wissenschaftlich fundierte, dosisbezogene Beurteilung möglicher Risiken, die mit dem Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* einhergehen, sind die bekannten Daten aber unzureichend. Dafür wären weitere Daten erforderlich.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Das BfR hat bei der Risikobewertung der genannten Produkte das EFSA-Dokument „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ berücksichtigt, das sich auch auf andere pflanzliche Lebensmittelzubereitungen als Nahrungsergänzungsmittel bezieht (EFSA, 2009).

3.1.1 Agens: *Tinospora cordifolia*-haltige Kräutertees, botanische Herkunft, eingesetzte Pflanzenteile und Inhaltsstoffe

Zur Bewertung stehen *Tinospora cordifolia*-haltige Kräutertees bzw. die aus ihnen zubereiteten wässrigen Aufgüsse.

Tinospora cordifolia (Synonyme: Guduchi; engl.: Heart-Leaved Moonseed, Heavenly Elixir, Indian Tinospora; Bengali: Gulancha) gehört zur Familie der Menispermaceae (Mondsamengewächse). *Tinospora cordifolia* ist eine verholzende Rankpflanze (Kletterpflanze) mit großen herzförmigen Blättern, die im tropischen Teil Indiens beheimatet ist (Singh et al., 2003; Panchabhai et al., 2008; Natural Medicines, 2010).

Tinospora cordifolia wird in der indischen traditionellen Heilkunst (Ayurveda) bei verschiedenen Erkrankungen angewendet. Gemäß Angaben in der Literatur können sowohl die ganze Pflanze als auch Teile von ihr (Stiele/Stamm, Wurzeln, Blätter) oder deren Extrakte (z.B. aqueous stem extract) zum Einsatz kommen. *Tinospora cordifolia* wird dabei bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen und Beschwerden eingesetzt, wie z.B. Diabetes mellitus,

Hyperlipidämie, allergischer Rhinitis, Dyspepsie, Gicht, Krebserkrankungen, rheumatoide Arthritis, Hepatitis, Magengeschwüren, Fieber, Erbrechen, Blähungen und zur Stärkung der Abwehrkräfte (z.B. Natural Medicines, 2010).

Nach den Angaben im Internet bilden die Stiele der Pflanze *Tinospora cordifolia* die Hauptbestandteile (zu jeweils 80-85 %) von Guduchi-Kräutertees. Seitens des BfR wird darauf hingewiesen, dass die Kennzeichnung der Erzeugnisse auf der Verpackung jedoch keine Auskunft darüber gibt, welche Teile von *Tinospora cordifolia* tatsächlich eingesetzt werden.

Ob sich auch Kräutertees auf dem Markt befinden, in denen andere Pflanzenteile von *Tinospora cordifolia* eingesetzt werden, ist nicht bekannt.

Aus *Tinospora cordifolia* wurde eine Vielzahl von Inhaltsstoffen isoliert, die zu verschiedenen Substanzklassen, wie Alkaloide, Lactone, Glycoside, Terpenoide, Steroide, aliphatische Verbindungen und Polysaccharide, gehören. In der ganzen Pflanze wurden Bitterstoffe, wie Chasmanthin und Palmarin, aliphatische Verbindungen, wie Octacosanol und Heptacosanol sowie eine Reihe furanoider diterpenoider Lactone, wie Clerodan-Derivate, Tinosporidin, Columbin, Jateorin und außerdem Tinosporsäure, Cordifol, Cordifelon, Giloin und Giloinin nachgewiesen. Die Stiele/Stängel von *Tinospora cordifolia* enthalten zahlreiche Glycoside (Furanoide Diterpenglucoside, 18-Norclerodanglucosid, Cordiosid, Cordifoliosid A und B, Syringin, Syringin-Apiosylglycosid, Tinocordisid, Tinocordifoliosid, Palmatosid C und P) sowie Alkaloide (Berberin, Palmatin, Jatrorrhizin, Tembetarin und Magnoflorin) und Steroide (β - und δ -Sitosterol, 20 β -Hydroxyecdysolon, Ecdysteron, Makisteron und Giloinsterol). Weiterhin wurde aus den Stängeln Arabinogalactan G1-A isoliert. In den Wurzeln sind zahlreiche Alkaloide wie Tembetarin, Palmatin, Tetrahydropalmatin, Magnoflorin und Jatrorrhizin enthalten. In den Blättern der Pflanze wurden Alkaloide wie Protoberberin sowie Tinosporsäure gefunden (Chintalwar et al. 1999; Singh et al. 2003; Panchabhai et al. 2008, Upadhyay et al. 2010; Natural Medicines, 2010).

Verwertbare quantitative Daten zum Vorkommen der genannten Stoffe in den verschiedenen Pflanzenteilen von *Tinospora cordifolia* sind dem BfR nicht bekannt.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

3.1.2.1 Bestehende Monographien zur Risikobewertung von *Tinospora cordifolia*

Dem BfR liegen keine Monographien zur Risikobewertung von *Tinospora cordifolia* vor.

3.1.2.2 Toxikologische Untersuchungen

3.1.2.2.1 Toxikokinetik

Dem BfR liegen keine Daten dazu vor, in welchem Umfang und auf welche Weise Inhaltsstoffe von *Tinospora cordifolia* nach oraler Gabe resorbiert, im Organismus verteilt, verstoffwechselt und ausgeschieden werden.

3.1.2.2.2 Akute Toxizität

Bei intraperitonealer (i.p.) Applikation von alkoholischem *Tinospora cordifolia*-Extrakt (Pflanzenteil: Stiel/Stängel; 50:50 v/v Alkohol/Wasser) an männlichen Mäusen (Swiss albino, keine Angaben von Tierzahl pro Gruppe) wurde die Dosis von 400 mg/kg Körpergewicht (KG) als

maximal verträgliche Dosis (MTD) ermittelt (Goel et al. 2004). Bei Dosen von 500, 550 und 600 mg/kg KG lag die Sterblichkeit bei 40, 60 und 100 %.

Agarwal et al. (2002) berichten, dass die orale Verabreichung von wässrigen oder alkoholischen Trockenextrakten von *Tinospora cordifolia* (ganze Pflanze; Ausbeute: 13,1 % für das alkoholische und 14,2 % für das wässrige Extrakt) in Dosen bis zu 3000 mg/kg KG an männlichen Wistar-Ratten (70-90 Tage alt, keine Angaben von Tierzahl pro Gruppe) keine tödliche Wirkung hatte und keine negativen Effekte verursachte (Agarwal et al. 2002).

Die orale Verabreichung von *Tinospora cordifolia*-Dekokt (oberirdische Pflanzenteile: Blätter/Stängel) in Dosierungen bis zu 9 ml/kg KG sowie Gesamtpflanzenpulver in Dosierungen bis zu 8 g/kg KG an Swiss Mäuse (je 2 Tiere pro Gruppe, männlich & weiblich) hatte keine tödliche Wirkung und keine Änderungen bei Körpergewicht und Nahrungsaufnahme sowie Abnormalitäten bei Tierverhalten verursacht (Pingale 2011).

Wadood et al. (1991) untersuchten den Einfluss von *Tinospora cordifolia* Extrakten (wässrige, alkoholische und Chloroform-Trockenextrakte von Blättern) auf den Blutglukosespiegel von alloxandiabetischen und normalen (gesunden) Kaninchen. Nachdem die Tiere (je 6 Tiere pro Gruppe) eine orale Einzeldosis von 0, 50, 100, 150 und 200 mg/kg KG des jeweiligen *Tinospora cordifolia* Extraktes erhalten hatten, wurde bei allen Extrakten und sowohl bei diabetischen als auch bei normalen Tieren ein signifikanter und dosisabhängiger Abfall des Blutglukosespiegels über die Zeit von 0 bis 8 h (ausgeprägteste Effekt nach 6 h) beobachtet. Am stärksten wirksam war das Chloroform-Extrakt (bei 200 mg/kg KG ein prozentualer Rückgang des Glukosespiegels von 30, 37, 46 und 30 % für normale Tiere und 26, 33, 41 und 31 % für diabetische Tiere bei 2, 4, 6, und 8 h) und am schwächsten wirksam das wässrige Extrakt (bei 200 mg/kg KG ein prozentualer Rückgang des Glukosespiegels von 20, 25, 29 und 26 % für normale Tiere und 21, 28, 35 und 26 % für diabetische Tiere bei 2, 4, 6, und 8 h).

3.1.2.2.3 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Im Rahmen einer Studie zur Ermittlung einer möglichen antidiabetischen Wirkung erhielten Gruppen von je 8 Wistar-Ratten (normale Tiere und Tiere mit Streptozotocin-induziertem Diabetes) oral ein gefriergetrocknetes wässriges Extrakt aus den Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* in Dosen von 0 (Kontrolle) und 100 mg/kg KG/d für die Dauer von 35 Tagen. Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigten die normalen mit dem Extrakt behandelten Tiere keine Veränderungen der Körpergewichtsentwicklung und der untersuchten biochemischen Blutparameter (Glukose, glykosiliertes Hämoglobin, Plasma-Triglyceride, Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL), Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL), High-Density-Lipoprotein (HDL) und Harnstoff). Bei mit dem Extrakt behandelten diabetischen Tieren wurde eine signifikante Senkung des Blutglukosespiegels sowie eine signifikante Senkung weiterer durch Diabetes erhöhter Werte (glykosiliertes Hämoglobin, Plasma-Triglyceride, Cholesterin, LDL, VLDL, HDL sowie Harnstoff) im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet (Abdullah et al. 2007).

Grover et al. (2000) berichteten, dass die orale Verabreichung von 400 mg/kg KG/Tag eines wässrigen *Tinospora cordifolia*-Trockenextraktes (es ist unbekannt, welche Pflanzenteile verwendet wurden) an Albino-Mäusen (8 Tiere/Gruppe) für die Dauer von 60 Tagen keine sichtbaren Anzeichen für Toxizität ausgelöst hat. Die Laborblutwerte (Leukozyten- und Erythrozytenanzahl, Hämoglobin, MCV (mean corpuscular volume), Hämatokrit und Blutglukose) der nichtbehandelten Tiere wichen nicht von denen der behandelten Tiere ab. Übliche

Messparameter subchronischer Toxizitätsuntersuchungen (z.B. Körpergewichtsentwicklung, Organbefunde) wurden nicht untersucht.

Eine subchronische Toxizitätsstudie, die üblichen Standards entspricht, liegt nicht vor.

3.1.2.2.4 Gentoxizität

Chandrasekaran et al. (2009) testeten ein wässriges Trockenextrakt (8 % Ausbeute) aus den Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* auf mögliche genotoxische Eigenschaften. In vier verschiedenen Mutagenitäts-Tests, dem Ames-Test (*Salmonella-typhimurium*-Stämme TA97a, TA98, TA100, TA102 und TA1535, Extrakt-Dosis bis 5000 µg/Platte, ohne und mit metabolischer Aktivierung mit Rattenleber S9-Mix), dem *in vitro*-Chromosomenaberrationstest (Humanlymphocyten, Extrakt-Dosis bis 3000 µg/ml, ohne und mit metabolischer Aktivierung mit Rattenleber S9-Mix), dem *in vivo*-Mikrokerntest in Knochenmarkzellen (Balb/c Maus, orale Verabreichung, Testdosis bis zu 250 mg/kg KG, je 6 Tiere pro Gruppe) und dem Comet-Assay (Gesamtblut von Mäusen aus dem *in vivo*-Mikrokerntest) wurde kein mutagenes Potential des getesteten Extraktes nachgewiesen (Chandrasekaran et al. 2009).

3.1.2.2.5 Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Männlichen Albino-Wistar-Ratten (10 Tiere/Gruppe) wurde für die Dauer von 60 Tagen oral ein unter Verwendung von 70%igem Methanol hergestelltes Extrakt aus *Tinospora cordifolia*-Stängeln verabreicht, um mögliche Einflüsse auf die Fertilität zu untersuchen. Das Extrakt wird von den Autoren wie folgt definiert: „Shade dried powdered stem was extracted with 70 % methanol in a soxhlet apparatus to obtain a solid viscous brown mass that is „crude extract““. Die Dosis wurde als 100 mg „crude extract“/Ratte und Tag angegeben, was bei einem Rattengewicht von 150-200 g einer Dosis von etwa 500-667 mg „crude extract“/kg KG und Tag entspricht. In Vergleich zur Kontrollgruppe (destilliertes Wasser) wurden bei den extraktbehandelten Tieren eine statistisch signifikante Reduktion der Gewichte von Samenblase und Prostata sowie statistisch signifikante Verringerungen an Spermienmotilität, Spermienkonzentration und Testosteron-Serumwerten beobachtet. Außerdem wurde bei histopathologischen Untersuchungen eine Senkung der Anzahl an ausgereiften Leydig-Zellen sowie eine Verkleinerung des Leydig-Zell-Nuklearbereichs im Hoden der behandelten Tiere beobachtet. Die Autoren gehen von einer 100%igen Einschränkung der Fertilität der männlichen Ratten durch die Behandlung aus (Gupta und Sharma 2003). Ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) wurde nicht ermittelt.

Es wird festgestellt, dass die Beschreibung des physikalischen Zustandes des Extraktes als „solid viscous“ unklar ist. Offensichtlich handelt es sich nicht eindeutig um ein Trockenextrakt, und es muss in Betracht gezogen werden, dass die angegebenen Wirkdosen, bezogen auf die getrocknete Festsubstanz, niedriger sein könnten.

Weitere reproduktionstoxikologische Untersuchungen, die auch die Erfassung möglicher reproduktionstoxischer Effekte bei weiblichen Ratten ermöglicht hätten, sowie entwicklungstoxikologische Studien liegen nicht vor.

3.1.2.2.6 Wirkmechanismus (relevante *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen)

Immunmodulierende Wirkung

Es wird berichtet, dass wässrige und alkoholische Extrakte aus *Tinospora cordifolia* eine günstige Wirkung auf das Immunsystem haben und z.B. in Tests auf immunmodulierende Wirkung positive Effekte zeigten (Dahanukar et al. 1988, 1999; Rege et al. 1989, 1999; That-

te et al. 1989; Nagarkatti et al. 1994; Rege et al. 1993; Manjrekar et al. 2000; Natural Medicines, 2010). Dahanukar et al. (1999) berichteten über die Stimulierung von polymorphkernigen Humanleukozyten (signifikante Erhöhung von % Phagozytose sowie des "Phagocytic Index") durch *in vitro*-Inkubation mit wässrigem Extrakt aus *Tinospora cordifolia*-Stängeln. Ranjith et al. (2008) konnten *in vitro* eine Aktivierung von phagozytischer Aktivität von Makrophagen durch wässriges *Tinospora cordifolia*-Stängel-Extrakt nachweisen. *In vivo* wurde nach der Vorbehandlung mit wässrigem Extrakt aus *Tinospora cordifolia*-Stängeln eine Verringerung der Sepsis-assoziierten Mortalität bei Ratten mit „caecal ligation“ beobachtet (Dahanukar et al. 1988). Thatte et al (1989) berichteten über eine protektive Wirkung von wässrigem *Tinospora cordifolia*-Stängel-Extrakt (100 mg/kg KG und Tag, 15 Tage) gegen „caecal ligation“-induzierte abdominale Sepsis bei Ratten und *Escherichia coli*-Peritonitis bei Mäusen. Weiterhin wurde in Tiermodellen eine Stimulierung von phagozytischer und bakterizider Aktivität von Neutrophilen und Makrophagen, sowie ein signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl und eine Hemmung von Cyclophosphamid-induzierter Immunsuppression durch *Tinospora cordifolia* (wässriges sowie alkoholisches Extrakt aus Stängeln/Stielen, orale Verabreichung) beobachtet (Thatte et al. 1989; Manjrekar et al. 2000).

Im Einzelnen wurden mehrere Inhaltsstoffe mit immunmodulierender Wirkung in *Tinospora cordifolia* identifiziert. Dazu zählen die aus Stängeln isolierten Verbindungen, Cordiosid, Cordiofoliosid A und B, Syringin und ein Clerodanderivat (Kapil 1997), das aus Stängeln isolierte Arabinogalactan G1-A (Chintalwar et al. 1999) und das aus oberirdischen Pflanzenteilen gewonnene (1,4)- α -D-glucan (Nair et al. 2004), sowie ein „Immunomodulatory Protein“ ImP (Aranha et al. 2012).

Für Arabinogalactan G1-A wurde die Aktivierung von B-Zellen und Makrophagen (*in vitro* und *in vivo*) nachgewiesen (Chintalwar et al. 1999, Desai et al. 2002, Raghu et al. 2009). Der Wirkmechanismus von (1,4)- α -D-glucan, und weiteren immunstimulierenden Polysacchariden aus *Tinospora cordifolia* wurde intensiv untersucht. *In vitro* wurde für (1,4)- α -D-glucan die Aktivierung von Makrophagen sowie Natural-Killer-(NK)-, T- und B-Zellen nachgewiesen. Weiterhin induziert (1,4)- α -D-glucan die Produktion von sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukinen-1, -6, -12 und -18, Interferon-Gamma, TNF- α sowie MCP-1 (Nair et al. 2004). Die Makrophagen-Aktivierung erfolgte durch TLR6-Signalling, NF- κ B Translokation und Produktion von Zytokinen (Nair et al. 2006). Das unlängst aus *Tinospora cordifolia* Stängeln isolierte „Immunomodulatory Protein“ ImP zeigte in *in vitro*-Untersuchungen eine mitogene Aktivität, aktivierte Makrophagen zur Stickoxid-Freisetzung und stimulierte die Phagozytose-Funktion der Makrophagen (Aranha et al. 2012).

Hypoglykämische (blutzuckersenkende) Wirkung

In Tiermodellen für Diabetes (z. B. Alloxan-induzierter Diabetes) zeigten *Tinospora cordifolia*-Extrakte eine blutzucker- und z. T. blutlipidsenkende Wirkung (Prince et al 1999, 2000, 2003; Grover et al. 2000; Wadood et al. 1991; Abdullah et al. 2007). So wurde nach oraler Verabreichung eines alkoholischen *Tinospora cordifolia*-Wurzelextraktes an diabetischen Ratten (5 g/kg KG/d, 6 Wochen) eine signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels sowie von Serum Cholesterol-, Phospholipid- und freien Fettsäure-Werten beobachtet (Prince et al 1999, 2000, 2003). Ähnlich wirkten ein wässriges *Tinospora cordifolia*-Extrakt (Pflanzenteile wurden nicht spezifiziert) in diabetischen Albino-Mäusen (signifikante Senkung der Blutzuckerwerte bei 400 mg/kg KG/Tag nach 60 Tagen p.o.; Grover et al. 2000), ein wässriges *Tinospora cordifolia*-Stängel-Extrakt in diabetischen Wistar-Ratten (signifikante Senkung für Blutzucker, glykosiliertes Hämoglobin, Plasma-Triglyceride, Cholesterin, LDL, VLDL, HDL bei 100 mg/kg KG/Tag nach 35 Tagen p.o.; Abdullah et al. 2007) und wässrige, alkoholische und Chloroform-Extrakte von *Tinospora cordifolia* Blättern in diabetischen Kaninchen (Senkung der

Blutzuckerwerte 2-8 h nach oraler Verabreichung von 50-200 mg/kg KG; Wadood et al. 1991). Als mögliche Wirkmechanismen der Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch *Tinospora cordifolia* wurde eine Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion, eine Steigerung des Glukoseverbrauchs durch das Gewebe sowie eine Senkung der Glukosereorbition aus dem Gastrointestinaltrakt diskutiert (Prince et al. 2003). Für eine mögliche Wirkung auf die intestinale Kohlenhydratresorbition sprechen die neuesten *in vitro*-Befunde über die α -Glukosidase-hemmende Wirkung von *Tinospora cordifolia*-Extrakten (Ethylacetat-, Dichlormethan-, Chloroform- und Hexan-Extrakte aus *Tinospora cordifolia*-Stängeln, Chougale et al. 2009). Das aus getrockneten Blättern von *Tinospora cordifolia* isolierte Alkaloid Saponarin wurde als aktive Komponente mit α -Glukosidase-hemmender Aktivität identifiziert (Sengupta et al. 2009). In einer kürzlich veröffentlichten Studie berichtete Patel et al. (2011) über die Isolierung weiterer Inhaltsstoffe mit blutzuckersenkender Wirkung aus *Tinospora cordifolia* Stängeln: Die Alkaloide Palmatin, Jatrorrhizin und Magnoflorin zeigten sowohl *in vitro* (Verringerung von Glukoneogenese in Rattenhepatozyten, Stimulierung von Insulinsekretion bei pankreatischen β -Zellen) als auch *in vivo* (Senkung von Blutglukose bei nüchternen und zuckerbelasteten Ratten sowie Steigerung des Insulinspiegels bei Glukose gefütterten Tieren) eine insulinähnliche Wirkung. Außerdem besaßen Palmatin, Jatrorrhizin und Magnoflorin eine α -Glukosidase-hemmende Aktivität (Patel et al. 2012).

3.1.2.3 Pharmakologische Untersuchungen, klinische Studien

In einer pharmakologischen Studie von Badar et al. (2005) (randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert) wurde die Wirkung von *Tinospora cordifolia*-Extrakt als Immunstimulanz bei der Behandlung von Symptomen der allergischer Rhinitis untersucht. Die Probanden (Patienten mit allergischer Rhinitis im Alter von 18-60 Jahren, Verum-Gruppe: n=36, Placebo-Gruppe: n=35) erhielten über einen Zeitraum von 8 Wochen eine Tagesdosis von 3x300 mg *Tinospora cordifolia*-Extrakt (wässriges Extrakt aus Stängeln mit mehr als 5 % Bitterstoffen in Form von Tabletten). Es wurde bei der *Tinospora cordifolia*-Gruppe eine signifikante Erleichterung der Rhinitissymptome (wie Nasenausfluss, Niesen, nasaler Obstruktion und Juckreiz) im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet. Außerdem wurde unter Verum ein signifikanter Anstieg der Gesamtleukozytenzahl beobachtet (bei 69 % der Patienten in der Verum-Gruppe im Vergleich zu 11 % in der Placebo-Gruppe), der von den Autoren als Hinweis auf eine immunstimulierende Wirkung interpretiert wurde. Von 36 Patienten aus der *Tinospora cordifolia*-Gruppe haben zwei Patienten über Schmerzen in der Nase und ein Patient über Kopfschmerzen geklagt. Es wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen beobachtet.

In einer Studie von Karkal et al. (2007) (randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert) erhielten 30 gesunde Probanden im jüngeren Erwachsenenalter (22 Frauen und 8 Männer im Alter von 18-30 Jahren) für die Dauer von 21 Tagen ein wässriges *Tinospora cordifolia*-Extrakt (1x500 mg am Tag; keine Angaben zu den bei der Extraktverarbeitung verwendeten Pflanzenteilen). Es wurde bei der Analyse von hämatologischen und biochemischen Blutwerten (Hämoglobin, Gesamtleukozytenzahl, Plättchenzahl, Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Harnstoff, Serumkreatinin) keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo festgestellt. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen bei den Probanden beobachtet.

Bei der Studie von Bairy et al. (2004) wurde die Wirkung von *Tinospora cordifolia* (1x500 mg *Tinospora cordifolia*-Extrakt für die Dauer von 21 Tagen an 30 gesunden Probanden (22 Frauen und 8 Männer im Alter von 18-30 Jahren) auf Verbesserung der Lern- und Gedächtnisleistung untersucht. Da es sich offensichtlich um die gleiche Studie wie die oben beschriebene Studie von Karkal et al. (2007) handelt, kann die Publikation für die Risikobewertung keinen Beitrag leisten.

In einer Studie von Nayampalli et al. (1988) wurde 10 gesunden männlichen Probanden (im Alter von 30-42 Jahren) ein wässriges *Tinospora cordifolia*-Extrakt (Pflanzenteile sind nicht spezifiziert, keine Angabe) in gestaffelten Testdosen (50 bis 1250 mg) als Einzeldosis verabreicht. Wasseraufnahme, Harnausscheidung und Urinelektrolyte wurden gemessen. Es kam weder bei den Blutzuckerspiegeln noch bei den Serum- und Urinelektrolytwerten zu signifikanten Veränderungen, mit Ausnahme eines Probanden (Senkung von Serum-Kalium und -Chlorid, sowie Blutzuckersenkung in den ersten 24 h). Der Proband (verabreichte Dosis des *Tinospora cordifolia*-Extraktes unbekannt) hatte eine starke Diurese (9000 ml/24 h) mit einer Wasseraufnahme von 9000 ml in den ersten 24 h und klagte über Hitzegefühl für die Dauer von 30 min sowie über starken Appetit für 8 Tage. Es wurden, bis auf eine Appetitsteigerung, keine weiteren Nebenwirkungen bei den restlichen Probanden beobachtet.

In einer Studie untersuchten Haripriya et al. (2011) die Wirkung von *Tinospora cordifolia* auf postmenopausale Frauen mit geringer Immunkompetenz. Die Probandinnen (Verum-Gruppe: n=100, Placebo-Gruppe: n=100) erhielten über einen Zeitraum von 6 Monaten eine Tagesdosis von 525 mg *Tinospora cordifolia*-Extrakt (wässriges Extrakt in Form von Kapseln; keine Angaben zu den bei der Extraktverarbeitung verwendeten Pflanzenteilen). Es wurde bei den mit Verum behandelten Frauen ein signifikanter Anstieg des Plasmaniveaus der Immunglobuline G, A und M sowie der Komplementfaktoren C3 und C4 beobachtet. Angaben zum möglichen Auftreten unerwünschter Wirkungen fehlen.

Weitere klinische Studien wurden beschrieben, sind aber wegen schwerer Grunderkrankungen (z. B. Brustkrebs, Tuberkulose) der behandelten Patienten und gleichzeitigen Therapien mit Medikamenten, die starke Nebeneffekte aufweisen (z.B. Antibiotika, Chemotherapeutika) oder aber auch ungenügender Angaben für eine Risikobewertung nicht aussagekräftig (Rege et al. 1993; Dahanukar et al. 1997; Kalikar et al. 2008; Purandare et al. 2007; Dineshkumar et al 2010).

3.1.3 Exposition

Die bestehende Datenlage erlaubt keine Aussage über die Höhe der Exposition von Verbrauchern gegenüber toxikologisch relevanten Inhaltsstoffen von *Tinospora cordifolia* beim Genuss von Aufgüssen entsprechender Tees. Zum einen besteht keine ausreichende Gewissheit, welche Komponenten für das Auftreten möglicher pharmakologischer im Arzneimittelbereich erwünschter (z. B. hypoglykämische oder immunmodulatorische Effekte) oder unerwünschter Wirkungen (z. B. antifertile Effekte auf das männliche Reproduktionssystem) im Einzelnen verantwortlich sind. Zum anderen fehlen ausreichende Analysendaten zur quantitativen Zusammensetzung der im Kräutertee eingesetzten Droge sowie zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Aufgüsse.

Bei der Expositionsabschätzung geht das BfR aufgrund von Herstellerangaben auf den Produkten davon aus, dass pro Tasse Teeaufguss 1 Teelöffel Drogenmischung eingesetzt wird, die zu ca. 80-85 % aus Stielen von *Tinospora cordifolia* besteht.

Um die Exposition zumindest grob abschätzen zu können, werden in Ermangelung eigentlich benötigter Messdaten die konservativen Annahmen getroffen, dass ein Teelöffel 2-3 g der Drogenmischung fasst und von den in den Stielen von *Tinospora cordifolia* enthaltenen Stoffen maximal 10 % mit dem kochenden Wasser eluiert werden können, was bei der Extrakt Herstellung einer 10 %igen Ausbeute entsprechen würde. Somit würde pro Tasse eine Menge von 160-240 mg (bei einem Körpergewicht von 70 kg entsprechend 2,3-3,4 mg/kg KG) an wasserlöslichen Inhaltsstoffen der Stängel aus *Tinospora cordifolia* aufgenommen werden.

Nach Herstellerangaben ist davon auszugehen, dass *Tinospora cordifolia*-haltige Kräutertees regelmäßig täglich über einen längeren Zeitraum getrunken werden können, wobei der Hersteller keine Empfehlung gibt, wie viele Tassen pro Tag konsumiert werden können und die tägliche Aufnahmemenge nicht begrenzt.

Geht man von einem Konsum von 1-3 Tassen des Kräuterteeaufgusses pro Tag aus, würde eine tägliche Exposition von 160-720 mg/Tag (bei einem Körpergewicht von 70 kg entsprechend 2,3-10,3 mg/kg KG/d) an wasserlöslichen Inhaltsstoffen der Stängel aus *Tinospora cordifolia* resultieren.

3.1.4 Risikobeurteilung, Diskussion und Schlussfolgerung

Eine Grundvoraussetzung für die Risikobewertung eines pflanzlichen Produktes, wie einem als Lebensmittel vertriebenen Kräutertee, ist nach anerkannten Leitlinien (z.B. EFSA, 2009), dass das zu beurteilende Erzeugnis bezüglich seiner Identität und insbesondere seiner qualitativen und quantitativen Zusammensetzung ausreichend charakterisiert ist. Nur auf dieser Basis kann die Exposition mit toxikologisch relevanten Pflanzenbestandteilen und pflanzlichen Inhaltsstoffen abgeschätzt und bezüglich möglicher Risiken beurteilt werden. Insbesondere für pflanzliche Lebensmittelzubereitungen, zu denen keine Daten aufgrund traditionellen Verzehrs als Lebensmittel in den Europäischen Mitgliedsstaaten vorliegen, kann eine Risikobeurteilung nach bestehenden Leitlinien (EFSA, 2009) nur auf der Basis des üblichen Spektrums toxikologischer Prüfungen (u.a. Studien zur Kinetik, Gentoxizität, subchronischen Toxizität, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, klinische Studien) erfolgen. Dabei sind diese Studien mit einer Zubereitung durchzuführen, deren Zusammensetzung der der zu beurteilenden entspricht. Ist diese Voraussetzung erfüllt, können die ermittelten Expositionsdaten mit gesundheitsbezogenen aus Tierversuchen oder Humanstudien abgeleiteten Referenzwerten der gleichen Substanzen in Bezug gesetzt werden, um Sicherheitsabstände zu ermitteln.

Dementsprechend setzt die Risikobewertung von *Tinospora cordifolia*-haltigen Kräutertees (Guduchi-Kräutertee) zunächst voraus, dass definiert wird, welche Teile der Pflanze zur Aufgusszubereitung eingesetzt werden, da sich z.B. Blätter, Stiele/Stängel oder Wurzeln in ihren Inhaltsstoffen unterscheiden (vgl. 3.1.1.) und somit unterschiedliche Risiken bedingen können. Zwar geht aus der Kennzeichnung von Erzeugnissen oftmals nicht hervor, welche Teile von *Tinospora cordifolia* in den Kräutertees eingesetzt werden, gemäß den Herstellerangaben im Internet bilden jedoch die Stiele der Pflanze *Tinospora cordifolia* die Hauptbestandteile der Kräutertees (zu jeweils 80-85 %), aus denen mit kochendem Wasser die Teeaufgüsse bereitet werden. Ob sich auch Guduchi-Kräutertees auf dem Markt befinden, in denen andere Pflanzenteile von *Tinospora cordifolia* eingesetzt werden, ist nicht bekannt.

Die BfR-Bewertung bezieht sich nur auf die wässrigen Kräuterteeaufgüsse, die aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* zubereitet wurden.

Um gesundheitliche Risiken abschätzen zu können, die mit dem Verzehr dieser Aufgüsse verbunden sind, müsste ihre stoffliche Zusammensetzung bekannt sein. Es liegen hierzu aber weder qualitative noch quantitative Daten vor. Somit ist eine Grundvoraussetzung für eine valide Risikobewertung nicht erfüllt. Auch zu dem zur Aufgussbereitung eingesetzten Ausgangsmaterial (Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia*) ist lediglich bekannt, dass Glykoside (Furanoide Diterpenglukoside, 18-Norclerodanglukosid, Cordiosid, Cordifoliosid A und B, Syringin, Syringin-Apiosylglykosid, Tinocordiosid, Tinocordifoliosid, Palmatosid C und P), Alkaloide (Berberin, Palmatin, Jatrorrhizin, Tembetarin und Magnoflorin), Steroide (β - und δ -

Sitosterol, 20 β -Hydroxyecdysol, Ecdysteron, Makisteron und Giloinsterol) sowie Arabinogalactan G1-A enthalten sind, wobei kaum quantitative Angaben zum Vorkommen der genannten Stoffe in der Droge vorliegen. Auch ist nicht bekannt, ob weitere, möglicherweise gesundheitlich relevante Stoffe in der Droge enthalten sind.

Insgesamt kann aus den zu den Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* bekannten analytischen Daten nicht extrapoliert werden, welche Stoffe im Einzelnen in welchen Konzentrationen in den Kräuterteeaufgüssen vorkommen. Insgesamt ist es aber als wahrscheinlich anzusehen, dass die in der Droge vorkommenden Substanzen in Abhängigkeit von ihrer Löslichkeit in kochendem Wasser z.T. auch in die Kräuterteeaufgüsse übergehen. Auf vereinzelt vorliegende Daten zur pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen der in Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* vorkommenden Einzelstoffe kann hier nur am Rande eingegangen werden, da ihr individuelles Vorkommen in dem Kräuterteeaufguss ungewiss ist (vgl. 3.1.2.2.6). Beispielsweise zeigen Cordiosid, Cordiofoliosid A und B, Syringin und Arabinogalactan G1-A immunmodulierende Wirkungen in *in vitro*- und/oder *in vivo*-Untersuchungen. Die Alkaloide Palmatin, Jatrorrhizin und Magnoflorin besitzen hypoglykämische Wirkungen. So verringerten sie *in vitro* die Glukoneogenese in Rattenhepatozyten und stimulierten die Insulinsekretion bei pankreatischen β -Zellen. *In vivo* führten sie zur Senkung von Blutglukose bei nüchternen und zuckerbelasteten Ratten sowie zur Steigerung des Insulinspiegels bei Glukose gefütterten Tieren.

In Ermangelung von toxikologischen Daten, die auf die bei der Herstellung von Kräuterteeaufgüssen extrahierten Inhaltsstoffe aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* Bezug nehmen, können nur Resultate toxikologischer und pharmakologischer Prüfungen anderer (z.T. auch wässriger) Extrakte von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* herangezogen werden. Sie haben jedoch für die hier durchzuführende Bewertung nur sehr eingeschränkte Aussagekraft, da diese Extrakte z.T. mit anderen Extraktionsmitteln, unter anderen Konzentrationsbedingungen und mit anderen Extraktionszeiten, als für die Kräuterteezubereitung empfohlen, hergestellt wurden. Beispielsweise ist davon auszugehen, dass bei der Kräuterteezubereitung während der nur 2-5minütigen Extraktionszeit nur sehr gut lösliche Inhaltsstoffe in den Infus übergehen. Hingegen dürften z.B. für die arzneiliche Nutzung bestimmte wässrige Trockenextrakte, die in Tablettenform eingesetzt werden, unter längerer Extraktionszeit gewonnen worden sein und auch weniger gut lösliche pflanzliche Komponenten enthalten. Da generell Analysendaten fehlen, können die Zusammensetzungen der Aufgüsse nicht mit denen der genannten Extrakte verglichen werden, was eine Grundvoraussetzung für ein „read-across“ wäre. Toxikologische Ergebnisse, die mit chemisch nicht charakterisierten Extrakten anderer Pflanzenteile als Stiele/Stängel von *Tinospora cordifolia* erhalten wurden, sind für die Bewertung noch weniger relevant.

An männlichen Ratten führte die orale Aufnahme eines methanolischen Extraktes von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* (500-667 mg „solid viscous crude extract“/kg KG/Tag) zu einer starken Einschränkung der Fertilität (vgl. 3.1.2.2.5). Diese Dosis ist nur um einen Faktor von 49-65 größer als die höchste Tagesdosis von 10,3 mg/kg KG/Tag (entsprechend 720 mg/Person; KG=70 kg) an Inhaltsstoffen, die nach der unter 3.1.3 durchgeführten groben Abschätzung mit einem Kräuterteeaufguss aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* aufgenommen werden könnte. Ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), der eigentlich zur Errechnung eines „Margin of Safety“ (MOS) zugrunde gelegt werden müsste, wurde in der Studie nicht ermittelt. Es wird darauf hingewiesen, dass bei dieser Betrachtung neben den bereits erwähnten Unsicherheiten insbesondere berücksichtigt werden muss, dass bei der Extrakterstellung nicht wie bei der Aufgussherstellung Wasser sondern Methanol verwendet wurde, das andere Lösungseigenschaften hat. Auch ist das Extrakt nicht eindeutig als Trockenextrakt charakterisiert, da es als „fest viskös“ beschrieben wird. Ein höherer

Feuchtigkeitsgehalt im Extrakt würde aber bedeuten, dass die auf das Trockenextrakt bezogene tatsächliche antifertil wirkende Dosis niedriger als 500-667 mg /kg KG/Tag ist. Insgesamt kann eine mögliche Gesundheitsgefährdung wegen der zahlreichen Unsicherheiten nicht ausgeschlossen werden. Die Notwendigkeit entsprechender Untersuchungen wird deutlich.

Im Rahmen einer Studie zur Ermittlung einer möglichen antidiabetischen Wirkung wurde bei Wistar-Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes nach oraler Verabreichung eines lyophilisierten wässrigen Extraktes aus den Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* in einer Dosis von 100 mg/kg KG/Tag für die Dauer von 35 Tagen eine signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels sowie eine signifikante Senkung weiterer durch Diabetes erhöhte Werte (glykosiliertes Hämoglobin, Plasma-Triglyceride, Cholesterin, LDL, VLDL, HDL sowie Harnstoff) im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet. Entsprechende Effekte traten bei gleichermaßen behandelten normalen Ratten nicht auf. Die Dosis von 100 mg/kg KG/Tag ist nur um einen Faktor von 10 größer als die höchste Tagesdosis von 10,3 mg/kg KG/Tag (entsprechend 720 mg/Person; KG=70 kg) an Inhaltsstoffen, die nach der unter 3.1.3 durchgeführten groben Abschätzung mit einem Kräuterteeaufguss aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* aufgenommen werden könnte. Ein NOAEL, der eigentlich zur Abschätzung eines „Margin of Safety“ (MOS) zugrunde gelegt werden müsste, wurde in der Studie nicht ermittelt. Diese Risikoabschätzung ist, wie oben bereits im Allgemeinen ausgeführt, mit etlichen Unsicherheiten behaftet, zeigt aber den Klärungsbedarf bezüglich eines möglichen erhöhten Risikos für Diabetiker infolge einer Senkung des Blutzuckerspiegels. Auf mögliche Verstärkungen der Wirkungen von Antidiabetika wird hingewiesen.

In einer pharmakologischen Studie, in der Patienten zur Behandlung einer allergischen Rhinitis über einen Zeitraum von 8 Wochen eine Tagesdosis von 3x300 mg *Tinospora cordifolia*-Extrakt (wässriges Extrakt aus Stängeln mit mehr als 5 % Bitterstoffen in Form von Tabletten) erhielten, wurde über eine signifikante Erleichterung der Rhinitissymptome im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet (vgl. 3.1.2.3). Außerdem wurde unter Verum ein signifikanter Anstieg der Gesamtleukozytenzahl beobachtet (bei 69 % der Patienten in der Verum-Gruppe im Vergleich zu 11 % in der Placebo-Gruppe), der von den Autoren als Hinweis auf eine immunstimulierende Wirkung interpretiert wurde. Die verabreichte Tagesdosis und die offensichtlich pharmakologische und für den Lebensmittelbereich nicht akzeptable Effekte auslöste, beträgt 900 mg des wässrigen Trockenextraktes und liegt nur um Faktor 1,25 höher als die höchste Tagesdosis von 720 mg an Inhaltsstoffen, die nach der unter 3.1.3 durchgeführten groben Abschätzung mit einem Kräuterteeaufguss aufgenommen werden könnte. Es wird darauf hingewiesen, dass auch diese Abschätzung aufgrund der bereits erwähnten Unsicherheiten nur grob orientierenden Charakter hat, aber ebenfalls bestehenden Untersuchungsbedarf deutlich macht. Auf die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit Immunsuppressiva wird hingewiesen.

Insgesamt ist bei der Risikobewertung zu berücksichtigen, dass

1. die zum Verzehr gelangenden wässrigen Aufgüsse, die aus Guduchi-Kräutertee auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* zubereitet wurden, hinsichtlich ihrer stofflichen Zusammensetzung weder qualitativ noch quantitativ charakterisiert sind,
2. von dem zur Aufgussbereitung eingesetzten Ausgangsmaterial (Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia*) bekannt ist, dass es bestimmte Glykoside, furanoide Terpendervative, Alkaloide und Steroide enthält, zu deren Vorkommen in der Droge aber quantitative Angaben fehlen,

3. auch eine Abschätzung, welche dieser Stoffe in welchen Konzentrationen in den Kräuterteeaufgüssen vorkommen, nicht möglich ist,
4. keine toxikologischen und klinischen Studien mit Extrakten vorliegen, die er-wiesenermaßen in ihrer Zusammensetzung den Aufgüssen von Guduchi-Kräutertee auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* entsprechen,
5. Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen vorliegen, dass bestimmte metha-nolische Extrakte aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* zu einer erheblichen Beeinträchtigung der männlichen Fertilität führen können und sich hieraus zwingen-der Untersuchungsbedarf ableitet,
6. Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen vorliegen, dass bestimmte wässri-ge Extrakte aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* zu einer blutzuckersenkenden Wirkung bei Diabetikern führen könnten und sich hieraus Untersuchungsbedarf ableitet,
7. in einer pharmakologischen Studie, in der Patienten über einen Zeitraum von 8 Wo-chen eine Tagesdosis von 3x300 mg eines wässrigen Trockenextraktes aus Stängeln von *Tinospora cordifolia*-Extrakt erhielten, ein signifikanter Anstieg der Gesamtleuko-zytenzahl beobachtet wurde, der von den Autoren als Hinweis auf eine immunstimu-lierende Wirkung interpretiert wurde.

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass Kräutertees auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* gemäß der bestehenden EFSA Guidance (EFSA, 2009) nicht als Le-bensmittel derjenigen Kategorie angesehen werden können, bei der keine Sicherheitsbeden-ken bestehen („no safety concern“). Die vorliegenden Befunde weisen darauf hin, dass In-haltsstoffe aus Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* möglicherweise das männliche Re-produktionssystem schädigen, das Immunsystem beeinflussen und bei Diabetikern blutzu-ckersenkende Wirkung haben könnten. Für eine verlässliche, wissenschaftlich fundierte, dosisbezogene Beurteilung möglicher Risiken, die mit dem Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Stielen/Stängeln von *Tinospora cordifolia* einhergehen können, sind die be-kannten Daten aber unzureichend. Dafür wären weitere Daten erforderlich.

5 Referenzen

Agarwal A, Malini S, Bairy KL, Rao MS (2002) Effect of *Tinospora cordifolia* on learning and memory in normal and memory deficit rats. *Indian J Pharmacol* 34:339-349

Aranha I, Clement F, Venkatesh YP (2012) Immunostimulatory properties of the major pro-tein from the stem of the Ayurvedic medicinal herb, guduchi (*Tinospora cordifolia*). *J Ethno-pharmacol* 139:366-372

Badar VA, Thawani VR, Wakode PT, Shrivastava MP, Gharpure KJ, Hingorani LL, Khiyani RM (2005) Efficacy of *Tinospora cordifolia* in allergic rhinitis. *J Ethnopharmacol* 96:445-449

Bairy KL, Rao Y, Kumar KB (2004) Efficacy of *Tinospora cordifolia* on learning and memory in healthy volunteers: A double blind, randomized, placebo controlled study. *Iranian J Phar-macol Therap* 3:57-60

Chandrasekaran CV, Mathuram LN, Daivasigamani P, Bhatnagar U (2009) *Tinospora cordi-folia*, a safety evaluation. *Toxicol In Vitro* 23:1220-1226

Chougale AD, Ghadyale VA, Panaskar SN, Arvindekar AU (2009) Alpha glucosidase inhibi-tion by stem extract of *Tinospora cordifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 24:998-1001

Dahanukar SA, Thatte UM (1997) Current status of ayurveda in phytomedicine. *Phytomedicine* 4:359-368

Dahanukar SA, Thatte UM, Rege NN (1999) Immunostimulants in Ayurveda medicine. In *Immunomodulatory Agents from Plants*, Wagner H (ed.) Berkhauer Verlag: Basel, Schweiz, 289-323

Dahanukar SA, Thatte UM, Pai N, More PB, Karandikar SM (1988) Immunotherapeutic modification by *Tinospora cordifolia* of abdominal sepsis induced by caecal ligation in rats. *Indian J Gastroenterol* 7:21-23

Dineshkumar B, Analava M, Manjunatha M (2010) Antidiabetic and hypolipidaemic effects of few common plants extract in Type 2 diabetic patients at Bengal. *Int J Diabetes & Metab* 18:59-65

EFSA Scientific Committee (2009). Guidance document of the Scientific Committee. 9. April, EFSA/SC/BOTAN/47rev11. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA J.* 7: 1249

Goel HC, Prasad J, Singh S, Sagar RK, Agrawala PK, Bala M, Sinha AK, Dogra R (2004) Radioprotective potential of an herbal extract of *Tinospora cordifolia*. *J Radiat Res* 45:61-68

Grover JK, Vats V, Rathi SS (2000) Anti-hyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *J Ethnopharmacol* 73:461-470

Gupta RS, Sharma A (2003) Antifertility effect of *Tinospora cordifolia* (Willd.) stem extract in male rats. *Indian J Exp Biol* 41:885-889

Haripriya S, Chandrasekhar U (2011) Immunocompetence potential of *Tinospora cordifolia* on selected postmenopausal women. *J Med Plants Res* 5:4025-4029

Kalikar MV, Thawani VR, Varadpande UK, Sontakke SD, Singh RP, Khiyani RK (2008) Immunomodulatory effect of *Tinospora cordifolia* extract in human immuno-deficiency virus positive patients. *Indian J Pharmacol* 40:107-10

Kapil A, Sharma S. (1997) Immunopotentiating compounds from *Tinospora cordifolia*. *J Ethnopharmacol* 58:89-95

Karkal YR, Bairy LK (2007) Safety of aqueous extract of *Tinospora cordifolia* (Tc) in healthy volunteers: a double blind randomised placebo controlled study. *Iranian J Pharmacol Therap* 6:59-61

Manjrekar PN, Jolly CI, Narayanan S (2000) Comparative studies of the immunomodulatory activity of *Tinospora cordifolia* and *Tinospora sinensis*. *Fitoterapia* 71:254-257

Nagarkatti DS, Rege NN, Desai NK, Dahanukar SA (1994) Modulation of Kupffer cell activity by *Tinospora cordifolia* in liver damage. *J Postgrad Med* 40:65-67

Nair PK, Rodriguez S, Ramachandran R, Alamo A, Melnick SJ, Escalon E, Garcia Jr PI, Wnuk SF, Ramachandran C (2004) Immune stimulating properties of a novel polysaccharide from the medicinal plant *Tinospora cordifolia*. *Int Immunopharmacol* 4:1645-1659

Nair PK, Melnick SJ, Ramachandran R, Escalon E, Ramachandran C (2006) Mechanism of macrophage activation by (1,4)-alpha-D-glucan isolated from *Tinospora cordifolia*. *Int Immunopharmacol* 6:1815-1824

Natural Medicines: Comprehensive Database, Pharmacists Letter (Publisher), 12th edition (May 2010)

Nayampalli SS, Ainapure SS, Samant BD, Kudtarkar RG, Desai NK, Gupta KC (1988) A comparative study of diuretic effects of *Tinospora cordifolia* and hydrochlorothiazide in rats and a preliminary phase I study in human volunteers. *J Postgrad Med* 34:233-236

Panchabhai TS, Kulkarni UP, Rege NN (2008) Validation of therapeutic claims of *Tinospora cordifolia*: a review. *Phytother Res* 22:425-441

Patel MB, Mishra S (2011) Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. *Phytomedicine* 18:1045-1052

Patel MB, Mishra SM. (2012) Magnoflorine from *Tinospora cordifolia* stem inhibits α -glucosidase and is antiglycemic in rats. *J Funct Foods* 4:79-86

Pingale SS (2011) Acute toxicity study for *Tinospora cordifolia*. *Inter J Res Ayurveda & Pharmacy* 2:1571-1573

Prince PSM, Menon VP, Gunasekaran G (1999) Hypolipidaemic action of *Tinospora cordifolia* roots in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 64:53-57

Prince PSM, Menon VP (2000) Hypoglycaemic and other related actions of *Tinospora cordifolia* roots in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 70:9-15

Prince PSM, Menon VP (2003) Hypoglycaemic and hypolipidaemic action of alcohol extract of *Tinospora cordifolia* roots in chemical induced diabetes in rats. *Phytother Res* 17:410-413

Purandare H, Supe A (2007) Immunomodulatory role of *Tinospora cordifolia* as an adjuvant in surgical treatment of diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled study. *Indian J Med Sci* 61:347-355

Ranjith MS, Ranjitsingh AJA, Shankar SG, Vijayalaksmi GS, Deepa K, Sidhu HS (2008) Enhanced phagocytosis and antibody production by *Tinospora cordifolia* - a new dimension in immunomodulation. *Afr J Biotechnol* 7:081-085

Rege N, Bapat RD, Koti R, Desai NK, Dahanukar S (1993) Immunotherapy with *Tinospora cordifolia*: a new lead in the management of obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 12:5-8

Rege NN, Nazareth HM, Bapat RD, Dahanukar SA (1989) Modulation of immunosuppression in obstructive jaundice by *Tinospora cordifolia*. *Indian J Med Res* 90:478-483

Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA (1999) Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. *Phytother Res* 13:275-291

Sengupta S, Mukherjee A, Goswami R, Basu S (2009) Hypoglycemic activity of the antioxidant saponarin, characterized as alpha-glucosidase inhibitor present in *Tinospora cordifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem* 24:684-690

Singh SS, Pandey SC, Srivastava S, Gupta VS, Patro B, Ghosh AC (2003) Chemistry and medicinal properties of *Tinospora cordifolia* (Guduchi). *Indian J Pharmacol* 35:83-91

Thatte UM, Dahanukar SA (1989) Immunotherapeutic modification of experimental infections by indian medicinal plants. *Phytotherapy Res* 3:43-49

Upadhyay AK, Kumar K, Kumar A, Mishra HS (2010) *Tinospora cordifolia* (Willd.) Hook. f. and Thoms. (Guduchi) – validation of the Ayurvedic pharmacology through experimental and clinical studies. *Int J Ayurveda Res* 1:112-121