

DOI 10.17590/20181207-101556-0

Mohn in Lebensmitteln: Gehalt des Opiumalkaloids Thebain sollte so weit wie möglich gesenkt werden

Stellungnahme Nr. 039/2018 des BfR vom 7. Dezember 2018

Thebain ist ein Inhaltsstoff des Milchsafts der Schlafmohnpflanze. Wie die anderen Opiumalkaloide Morphin, Narcein oder Codein wird es in deren Kapsel sowie in Stängeln und Blättern gebildet. Die reifen Samen des Schlafmohns, die als Lebensmittel verwendet werden, enthalten natürlicherweise keine Opiumalkaloide. Beim maschinellen Ernten können jedoch Mohnsamen mit dem alkaloidhaltigen Milchsaft in Kontakt kommen. Speisemohn kann dadurch mit größeren Mengen an Thebain und anderen Opiumalkaloiden kontaminiert sein. Das zeigen Untersuchungen einer Überwachungsbehörde eines Bundeslandes und Daten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat das gesundheitliche Risiko der Thebaingehalte in Speisemohn und von mohnhaltigen Lebensmitteln vorläufig abgeschätzt. Weil zu Thebain derzeit nur sehr wenige toxikologische Erkenntnisse vorliegen und auch zum Verzehr von Mohn in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur lückenhafte Informationen vorhanden sind, konnte eine abschließende Bewertung nicht erfolgen. Daher griff das BfR bei der vorläufigen Bewertung von Thebain auf das TTC-Konzept zurück. Hierbei werden Substanzen anhand ihrer chemischen Struktur einer entsprechenden Substanzklasse zugeordnet. Auf Basis umfangreicher toxikologischer Daten zu strukturverwandten Verbindungen werden für jede dieser Substanzklassen maximale Aufnahmemengen ermittelt (TTC-Werte). Unterhalb dieser TTC-Werte wird das Auftreten gesundheitsschädlicher Wirkungen entsprechend dem TTC-Konzept als wenig wahrscheinlich angesehen. Bei der Anwendung des TTC-Konzepts ist zu beachten, dass eine Überschreitung des TTC-Werts noch keine genauen Rückschlüsse auf das tatsächliche Risiko erlaubt. Wird der TTC-Wert überschritten, bedeutet dies, dass toxikologische Daten erforderlich sind, um das tatsächliche Risiko beurteilen zu können. Die vom BfR vorgenommene Modellrechnung zur Exposition gegenüber Thebain zeigt, dass der betreffende TTC-Wert allerdings in nahezu allen vom BfR durchgerechneten Szenarien zur Aufnahme des Stoffes überschritten wird.

Angesichts der derzeitigen unzureichenden Daten und offenen Fragen rät das BfR, den Gehalt aller Opiumalkaloide einschließlich der von Thebain in Mohnsamen für die Lebensmittelherstellung soweit wie technisch möglich zu senken. Da die Expositionsschätzung der EFSA zeigte, dass insbesondere bei Verzehr von Mohnsamen, die hohe Gehalte an Morphin und Codein aufweisen, bei Menschen aller Altersgruppen die akute Referenzdosis (Gruppen-ARfD) für Morphin und Codein überschritten werden kann, riet das BfR von übermäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen, insbesondere in der Schwangerschaft, ab (BfR 2018). Diese Empfehlung erscheint auch vor dem Hintergrund der Hinweise auf ein potenzielles Risiko durch Aufnahme von Thebain über Verzehr von Mohnsamen und der fehlenden Daten zum Gefährdungspotenzial von Thebain, mit denen sich diese Hinweise klären ließen, als sinnvoll. Das BfR weist außerdem darauf hin, dass die bestehenden Erkenntnislücken zum Verzehr von Mohnsamen in Deutschland und zu den toxischen Eigenschaften von Thebain mit Studien geschlossen werden sollten, damit eine abschließende Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken erfolgen kann.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) gebeten, die von einer Überwachungsbehörde eines Bundeslandes in den Jahren 2017 und 2018 gemessenen Gehalte an Opiaten und insbesondere von Thebain in Mohnsamen zu bewerten.

2 Ergebnis

Zu Thebain gibt es nur sehr wenige toxikologische Daten. Lediglich zur akuten Toxizität liegen Studien mit oraler Applikation vor. Außerdem fehlen belastbare Daten zu Verzehrsmengen von Mohnsamen, insbesondere hinsichtlich hoher kurzfristiger Verzehrsmengen. Auf Grundlage der gegenwärtig verfügbaren Daten ist deshalb eine abschließende Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das sich aus der oralen Aufnahme von Thebain durch Verzehr von Mohnsamen ergeben könnte, nicht möglich.

Die Belastbarkeit einiger der verfügbaren Studien zum Gefährdungspotenzial von Thebain ist zudem begrenzt. In der Summe deuten die Befunde aber darauf hin, dass sich die pharmakologischen Wirkungen von Thebain von denen anderer Opiate wie Morphin vermutlich unterscheiden. Auch liegen den von Thebain vermittelten Effekten möglicherweise andere Wirkmechanismen zugrunde. Das spricht nicht dafür, Thebain in die bestehende Gruppen-ARfD (Akute Referenzdosis), die von der EFSA kürzlich für die Opiumalkaloide Morphin und Codein abgeleitet wurde, aufzunehmen.

Die verfügbaren toxikologischen Daten lassen darauf schließen, dass Thebain nach akuter Exposition ein höheres toxisches Potenzial aufweist als Morphin und Codein. Aus Sicht des BfR ist der Abstand zwischen den Aufnahmemengen, die über den Verzehr von Mohnsamen mit hohen Thebaingehalten kurzfristig potenziell erreicht werden können, und der Dosis, die für 50 % der behandelten Mäuse letal ist (LD_{50}), nicht sehr groß.

Aufgrund des Fehlens geeigneter Daten zur Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von Thebain wurde eine Risikoabschätzung unter Anwendung des TTC-Konzepts (*threshold of toxicological concern*) in Betracht gezogen. Gemäß der durchgeführten Modellrechnung zur Exposition werden sowohl der für genotoxische Kanzerogene abgeleitete TTC-Wert als auch der TTC-Wert für Substanzen der „Cramer Class III“ in nahezu allen Expositionsszenarien überschritten. Bei der Anwendung des TTC-Konzepts ist zu beachten, dass eine Überschreitung des TTC-Werts noch keine genauen Rückschlüsse auf das tatsächliche Risiko erlaubt. Die Überschreitung macht aber toxikologische Daten erforderlich, auf deren Basis dann der *Margin of Safety* berechnet werden kann. Hierfür wären zudem belastbare Studien zu Verzehrsmengen von Mohnsamen erforderlich.

Das BfR empfahl bereits im Rahmen einer Kommentierung der aktuellen EFSA-Stellungnahme zu Opiumalkaloiden in Mohnsamen (EFSA 2018), das Gefährdungspotenzial weiterer Opiate wie Thebain, die neben Morphin und Codein in Mohnsamen vorkommen, zu untersuchen und grundsätzlich die Gehalte an pharmakologisch aktiven Opiumalkaloiden in Mohnsamen auf das technologisch erreichbare Mindestmaß (Minimum) zu senken. Da die Expositionsschätzung der EFSA zeigte, dass insbesondere bei Verzehr von Mohnsamen, die hohe Gehalte an Morphin und Codein aufweisen, bei Menschen aller Altersgruppen die Gruppen-ARfD (Akute Referenzdosis) für Morphin und Codein überschritten werden kann, riet das BfR von übermäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen, insbesondere in der Schwangerschaft, ab (BfR 2018). Diese Empfehlung erscheint auch vor dem Hintergrund der Hinweise auf ein potenzielles Risiko durch Aufnahme von Thebain über Verzehr

von Mohnsamen und der fehlenden Daten zum Gefährdungspotenzial von Thebain, mit denen sich diese Hinweise klären ließen, als sinnvoll.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle (Agens)

Thebain (Paramorphin, IUPAC Name: (5*R*,9*R*,13*S*)-3,6-Dimethoxy-*N*-methyl-4,5-epoxymorphin-6,8-dien, Summenformel: C₁₉H₂₁NO₃; CAS-Nummer: 115-37-7) ist ein pharmakologisch aktives Alkaloid, welches in Schlafmohn (*Papaver somniferum* L., Familie: *Papaveraceae*) gebildet wird (EFSA 2011b, 2018). Es ist neben Morphin sowie anderen Alkaloiden, wie Codein oder Narcein, ein Bestandteil von Opium, dem eingetrockneten Milchsafte (Latex) der unreifen Mohnkapseln (BfR 2006; Hager ROM 2006). Hohe Gehalte des Milchsafte und der darin enthaltenen Alkaloide finden sich u. a. in den Wurzeln, Stängeln, Blättern und vor allem in den Mohnkapseln (BfR 2006; Hager ROM 2006; EFSA 2018). Der Gesamtalkaloidgehalt im Schlafmohn hängt von unterschiedlichen Faktoren, wie der Varietät bzw. Sorte, dem Standort und dem Erntezeitpunkt ab (BfR 2006; Hager ROM 2006). Für die pharmazeutische Verwendung werden Opium sowie Opiumalkaloide hauptsächlich aus den Kapseln und dem Mohnstroh des Schlafmohns (zumeist Sorten mit hohen Morphin- bzw. Alkaloidgehalten) gewonnen. Die reifen Mohnsamen werden hingegen meist aus alkaloidarmen Sorten gewonnen und u. a. für die Herstellung verschiedener Lebensmittel, wie Öle, Backwaren (z. B. Mohnbrötchen, Mohnkuchen) und Süßspeisen (z. B. Mohnspielen) verwendet (BfR 2006; EFSA 2018). Obwohl die Samen des Schlafmohns als einziges Pflanzenteil keinen Milchsafte enthalten sollen (Frohne & Pfänder 2004), finden sich auch in den reifen Mohnsamen (englisch: *poppy seeds*) Opiumalkaloide, wie Morphin, Codein und Thebain, wenn auch in vergleichsweise geringen Mengen (Hager ROM 2006; EFSA 2011b, 2018).

Eine mögliche Begründung für das Vorkommen von Opiumalkaloiden in Mohnsamen könnte darin liegen, dass die Kapseln bei der maschinellen Ernte gequetscht werden und es so zu einer Kontamination der Samen durch den austretenden Milchsafte kommt (BfR 2006). In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass weltweit verschiedene Sorten von Schlafmohn für unterschiedliche Zwecke, z. B. für die pharmazeutische Nutzung oder die Lebensmittelherstellung, angebaut werden (BfR 2006; EFSA 2018). In Europa, vor allem in Deutschland und Österreich, werden insbesondere alkaloidarme Sorten zur ausschließlichen Gewinnung von Mohnsamen angebaut, die dann u. a. für die Herstellung von Backwaren und Öl verwendet werden. Ebenso werden in einigen Ländern, wie Spanien, Ungarn, Bulgarien und Australien, aber auch alkaloidreiche Sorten für die pharmazeutische Nutzung angebaut (BfR 2006; EFSA 2018). Einige dieser Sorten werden gleichzeitig für die Gewinnung von Opiumalkaloiden sowie für die Gewinnung von Mohnsamen genutzt (BfR 2006; Hager ROM 2006), was dazu führen könnte, dass Mohnsamen mit vergleichsweise hohen Alkaloidgehalten in die Lebensmittelkette gelangen.

Neben Mohnsamen mit hohen Gehalten an Morphin (EFSA 2011b, 2018) fanden sich in der letzten Zeit auch Proben mit besonders hohen Gehalten an anderen Alkaloiden, wie Thebain oder Codein (Sproll *et al.* 2016; EFSA 2018). In diesem Zusammenhang wurde bereits in einigen Veröffentlichungen darauf hingewiesen, dass geprüft werden sollte, ob mit der Aufnahme dieser Alkaloide ein mögliches gesundheitliches Risiko für den Verbraucher verbunden sein könnte (Sproll *et al.* 2016; BfR 2018; EFSA 2018).

3.1.1.1 Wesentliche Ergebnisse bisheriger Stellungnahmen

Mögliche gesundheitliche Risiken durch die orale Aufnahme von Thebain wurden bereits in früheren Stellungnahmen zu gesundheitlichen Risiken von Opiumalkaloiden in Mohnsamen, die sowohl von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) als auch vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) veröffentlicht wurden, adressiert (BfR 2006; EFSA 2011b; BfR 2018; EFSA 2018).

In seiner Stellungnahme aus dem Jahr 2006 kam das BfR zu dem Schluss, dass eine abschließende Bewertung gesundheitlicher Risiken, die mit der Aufnahme von Thebain durch Verzehr von Mohnsamen verbunden sein könnten, aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht möglich sei (BfR 2006).

Die EFSA führte in ihrer aktuellen Stellungnahme aus, dass die Ergebnisse tierexperimenteller Studien auf eine höhere akute Toxizität von Thebain im Vergleich zu Morphin hinweisen (EFSA 2018). Es wurde aber hervorgehoben, dass keine geeigneten wissenschaftlichen Studien verfügbar seien, um die sensitiven Endpunkte hinsichtlich der Toxizität von Thebain nach oraler Aufnahme umfassend beurteilen zu können. Zum Wirkmechanismus von Thebain schrieb die EFSA, dass es erst bei sehr hohen Konzentrationen zur Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren (OR) käme, merkte allerdings in diesem Zusammenhang weiter an, dass Thebain zu einem bestimmten Teil in andere Opiate, wie Morphin oder Oripavin metabolisiert werden könne. Diese Metaboliten können wiederum über die Aktivierung von μ -OR zu morphinartigen Effekten führen („*morphine-like toxicity*“). Dieser Beitrag wird allerdings als gering eingeschätzt (EFSA 2018). Aufgrund der ungenügenden Datenlage kam die EFSA zu dem Ergebnis, dass eine umfassende Bewertung gesundheitlicher Risiken, die mit der oralen Aufnahme von Thebain verbunden sein könnten, nicht möglich sei. In diesem Zusammenhang formulierte die EFSA Bedarf an insbesondere toxikologischen und toxikokinetischen Studien sowie an Gehaltsdaten zu Thebain und anderen Opiumalkaloiden in mohnsamenhaltigen Lebensmitteln (EFSA 2018).

Das BfR kommentierte vor kurzem die Stellungnahme der EFSA (EFSA 2018) und merkte an, dass das Gefährdungspotenzial weiterer Opiate wie Thebain, die neben Morphin und Codein in Mohnsamen vorkommen, geprüft werden sollte. Das BfR empfahl im Rahmen dieser Mitteilung, alle Anstrengungen zu unternehmen, die Gehalte an pharmakologisch aktiven Opiumalkaloiden in Mohnsamen auf das technologisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Da die aktuelle Expositionsschätzung der EFSA zeigte, dass insbesondere bei Verzehr von Mohnsamen, die hohe Gehalte an Morphin und Codein aufweisen, bei Menschen aller Altersgruppen die Gruppen-ARfD (Akute Referenzdosis) für Morphin und Codein überschritten werden kann, riet das BfR von übermäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen, insbesondere in der Schwangerschaft, ab (BfR 2018).

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Die typischen Wirkungen der Opiate, wie Analgesie, Sedierung und Atmungshemmung, werden über agonistische Wirkungen an μ -, δ - und κ -OR vermittelt, die sich sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem finden. Da die drei Rezeptorsubtypen zum Teil unterschiedliche Wirkungen¹ vermitteln, wird das spezifische Wirkprofil einer Substanz u. a. davon bestimmt, an welchem Rezeptor eine besonders hohe Aktivität besteht (Aktories *et al.* 2009). Aus einer *in vitro*-Untersuchung von Zhang *et al.* (2012) geht hervor, dass Morphin ein po-

¹ Wirkprofil von OR nach Aktories *et al.* (2009):

μ -OR: Analgesie (+++), Euphorie (+++), Sedierung (++), Atmungshemmung (+++), Hemmung der Magen-Darm-Motilität (++)

δ -OR: Analgesie (+), Atmungshemmung (++), Hemmung der Magen-Darm-Motilität (++)

κ -OR: Analgesie (++), Dysphorie (+++), Sedierung (++), Hemmung der Magen-Darm-Motilität (+)

tenter Vollagonist („*full agonist*“) am μ -OR und ein ebenso potenter Partialagonist („*partial agonist*“) am κ -OR ist. Morphin bewirkte aber erst in höheren Konzentrationen eine Aktivierung des δ -OR. Im Vergleich zu Morphin war die Aktivierung des μ - bzw. κ -OR durch Codein schwächer ausgeprägt und erfolgte erst bei höheren Konzentrationen. Es bewirkte keine Aktivierung des δ -OR.

Die Daten verschiedener Studien deuten darauf hin, dass Thebain im Gegensatz zu Morphin keine oder nur eine geringe schmerzstillende Wirkung besitzt, nicht morphinähnlich wirkt bzw. der Wirkung von Morphin sogar entgegenwirken kann (Gilbert & Martin 1978; UNODC 1980; Kettenes-van den Bosch *et al.* 1981). Im Gegensatz zu Codein und insbesondere Morphin bewirkte Thebain in der Studie von Zhang *et al.* (2012) keine Aktivierung des μ -OR und besaß nur eine sehr geringe Wirkung auf die Aktivierung der anderen OR. Die Ergebnisse einer Studie an Mäusen von Aceto *et al.* (1999), die zeigten, dass natürlich vorkommendes Thebain nur eine sehr geringe Affinität zu μ - und δ -OR aufweist, bekräftigen die *in vitro*-Befunde (Aceto *et al.* 1999). Bereits in einer früheren von Nikolaev *et al.* (2007) durchgeführten Rezeptorbindungsstudie zeigte sich, dass die Affinität von Thebain zum μ -OR ca. 1000-fach geringer ist als die von Morphin. Eine Studie von Goldinger *et al.* aus dem Jahr 1981 gibt einen Hinweis darauf, wie Thebain seine pharmakologischen Wirkungen vermitteln könnte (Goldinger *et al.* 1981). In den beschriebenen Untersuchungen an Nerven- bzw. Hirngewebe von Ratten zeigte sich, dass Thebain eine antagonistische Wirkung auf Glycin- bzw. γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren besitzt, welche deutlich stärker war als die von Morphin oder Codein. Der hemmende Effekt wurde als IC_{50} , (Inhibitorkonzentration, bei der eine fünfzigprozentige Hemmung eintritt) angegeben. Für Thebain lag die IC_{50} (in Relation zur Wirkung von Strychnin) bei 1,0 μ M für Glycin-Rezeptoren bzw. bei 300 μ M (in Relation zur Wirkung von GABA) für GABA-Rezeptoren. Die Werte für Morphin lagen deutlich höher (IC_{50} = 40 μ M für Glycin-Rezeptoren bzw. 1300 μ M für GABA-Rezeptoren). Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Daten, dass die Wirkung von Thebain im Nervensystem insbesondere über die Hemmung von Glycin-Rezeptoren vermittelt werden könnte und vergleichbar sei mit der Wirkung von Strychnin (Goldinger *et al.* 1981). In einer Publikation von Sproll *et al.* (2016) wird diese Auffassung geteilt und mit der krampfauslösenden Wirkung von Thebain in Verbindung gebracht. Allerdings sind die zuvor genannten Studien mit einigen Unsicherheiten behaftet, wie dem begrenzten Umfang der Versuchsgruppen, dem Fehlen geeigneter Kontrollen oder unzureichenden Angaben zur Reinheit der verwendeten Substanzen.

Zusammen deuten die verfügbaren experimentellen Daten darauf hin, dass sich der Wirkmechanismus von Thebain möglicherweise von dem anderer Opiate, wie Morphin und Codein unterscheidet. Für eine abschließende Beurteilung des Wirkmechanismus wären aber belastbarere Studien notwendig.

3.1.2.1 Toxikokinetik

Die Verfügbarkeit von Informationen bezüglich der toxikokinetischen Eigenschaften von Thebain ist begrenzt. Im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme stehen dem BfR keine relevanten Daten zur Verfügung.

Es ist aber bekannt, dass Thebain im Gastrointestinaltrakt (GIT), in der Leber und in anderen Geweben intensiv metabolisiert, z. B. demethyliert und glucuronidiert, wird (EFSA 2011b, 2018). So ergaben Studien an Ratten bzw. Rhesusaffen, dass subkutan (s.c.) verabreichtes Thebain in verschiedene Metaboliten überführt wird, darunter Oripavin als Hauptprodukt sowie geringere Mengen Norcodein, Codein und Morphin (Misra *et al.* 1973, 1974; Yamazoe *et al.* 1981). Diese Ergebnisse wurden in verschiedenen *in vitro*- und *ex vivo*-Untersuchungen bestätigt (Yamazoe *et al.* 1981; Kodaira & Spector 1988; Mikus *et al.* 1991). *In vitro*-

Experimente an Rattenzellen (aus Leber bzw. Gehirn) zeigten, dass O-Demethylierungsreaktionen, die von Enzymen der Cytochrom P450 (CYP)-Superfamilie (CYP2D1, 2D6, 3A4 und 3A5) vermittelt werden, eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Thebain u. a. zu Oripavin spielen (Mikus *et al.* 1991; Guengerich *et al.* 2010; Kramlinger *et al.* 2015).

Für Thebain wurde nach parenteraler Applikation eine breite Gewebeverteilung beschrieben, es wurde in verschiedenen Organen, wie Magen, Dickdarm oder Gehirn detektiert. Ferner wird es hauptsächlich über den Urin bzw. in geringerem Umfang auch über den Fäzes ausgeschieden (Misra *et al.* 1973, 1974; Yamazoe *et al.* 1981; Donnerer *et al.* 1986; Enginar *et al.* 2013).

3.1.2.2. Toxizität

Gegenwärtig sind nur wenige Informationen zum Gefährdungspotenzial von Thebain verfügbar. Die meisten Daten stammen aus älteren Studien (ca. 1960 bis 1985), in denen zumeist Effekte nach s.c.-Applikation untersucht wurden. Nur in wenigen Studien wurden die Wirkungen von Thebain nach oraler Gabe untersucht. In den meisten Tierstudien wurden insbesondere exzitatorische neurologische Wirkungen beobachtet (EFSA 2011b).

3.1.2.2.1 Experimentelle Daten zur Toxizität

Akute Toxizität

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Thebain eine größere akute Toxizität aufweist als Morphin (UNODC 1980; EFSA 2018). Die Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere nach einer einzelnen Applikation innerhalb einer bestimmten Zeit sterben (letale Dosis 50 %; LD₅₀) war für Thebain deutlich geringer (oral: LD₅₀ = 54 mg/kg KG bei Mäusen; LD₅₀ = 114 mg/kg KG bei Ratten) als für Morphin (oral: LD₅₀ = 524 mg/kg KG bei Mäusen; LD₅₀ = 335 mg/kg KG bei Ratten) oder Codein (oral: LD₅₀ = 250 mg/kg KG bei Mäusen; LD₅₀ = 427 mg/kg KG bei Ratten) (zusammengefasst in (EFSA 2018)). Die Bestimmung der LD₅₀-Werte für andere Applikationsrouten (s.c. oder intraperitoneal (i.p.)) führte zu vergleichbaren Ergebnissen (UNODC 1980; Kettenes-van den Bosch *et al.* 1981; EFSA 2018). Eine hohe akute Toxizität wurde auch in weiteren Studien beobachtet. So führte die intravenöse (i.v.) Gabe von 2,5 mg/kg KG Thebain bei Kaninchen zu Krampfanfällen und einem raschen Sterben der Tiere (Navarro & Elliott 1971; Navarro *et al.* 1976).

Chronische Toxizität (inkl. Kanzerogenität), Genotoxizität und Immunotoxizität

Zu diesen Endpunkten sind keine belastbaren Daten verfügbar.

Entwicklungs-/Reproduktionstoxizität

Zur Untersuchung möglicher teratogener Wirkungen von Thebain führten Geber und Schramm 1975 eine Studie an Hamstern durch (Geber & Schramm 1975). Den Muttertieren wurden an Tag 8 der Schwangerschaft unterschiedliche Dosen (0, 110, 140 bzw. 193 mg/kg KG) Thebain als Einzelgabe s.c. verabreicht. Diese Behandlung führte im Vergleich zur Kontrollgruppe in den beiden höchsten Dosisgruppen zu einer erhöhten Mortalität (0 % bei 0 und 110 mg/kg KG, 10 % bei 140 mg/kg KG, 75 % bei 193 mg/kg KG) bei den Muttertieren. Die Lebensfähigkeit der Nachkommen (Föten) wurde nicht beeinträchtigt. Allerdings kam es zu einem dosisabhängigen Anstieg bezüglich des Auftretens von Fehlbildungen bei den Nachkommen (0 % bei 0 und 110 mg/kg KG, 2 % bei 140 mg/kg KG, 4,2 % bei 193 mg/kg KG). In der höchsten Dosisgruppe wurden dabei ausschließlich Verschlussstörungen des Schädels

(Kranioschisis) beobachtet (Geber & Schramm 1975). Die Aussagekraft dieser Befunde ist aufgrund der stark ausgeprägten maternalen Toxizität aber als sehr gering einzustufen.

Neurotoxizität

Thebain verursacht im zentralen Nervensystem insbesondere stimulierende Effekte, wie eine erhöhte Reizbarkeit und Reflexerregbarkeit sowie eine gesteigerte motorische Aktivität bei Mäusen, Kaninchen und Hunden (UNODC 1980). In diesem Zusammenhang zeigten Navarro & Elliott (1971), dass die Verabreichung relativ geringer Dosen von Thebain an Katzen (2 - 2,5 mg/kg KG; i.p.) bzw. an Kaninchen (0,4 - 1,5 mg/kg KG; i.v.) zu einem Anstieg der Atemfrequenz führte. Höhere Thebaindosen führten bei Katzen (12,5 mg/kg KG; i.p.) zu einer deutlichen Erhöhung der Hirnaktivität, verstärkter Miktion und Darmentleerung sowie vermehrtem Speichelfluss. Bei Kaninchen verursachten Thebain-Dosen von 2,5 mg/kg KG (i.v.) schwere Krämpfe, die schließlich zum Tod der Tiere führten (Navarro & Elliott 1971). Insbesondere die krampfauslösende Wirkung von Thebain wurde im Rahmen weiterer experimenteller Studien nach parenteraler Applikation auch in anderen Spezies, wie Mäusen, Ratten, Fröschen, Rhesusaffen oder Hunden, beobachtet (Pinto Corrado & Longo 1960; McClane & Martin 1967; Gilbert & Martin 1975; UNODC 1980; Tortella *et al.* 1984).

Beobachtungen am Menschen

Gegenwärtig sind nur wenige Informationen über Wirkungen von Thebain beim Menschen verfügbar.

Thebain wird selbst nicht therapeutisch genutzt, sondern dient als Ausgangssubstanz für die Herstellung anderer Arzneiwirkstoffe wie Codein (EFSA 2011b, 2018). Bislang liegen keine Informationen bezüglich toxischer Effekte von Thebain beim Menschen im Rahmen legaler Anwendungen vor. Ferner wurden bis 1980 auch keine Fälle von Thebainmissbrauch bekannt (UNODC 1980). Es liegt lediglich eine Veröffentlichung zu einem Vergiftungsfall aus dem Jahre 2016 vor (Martinez *et al.* 2016). Darin wird der Tod eines Mannes (32 Jahre, litt zusätzlich an Epilepsie) im Zusammenhang mit dem Konsum von Mohnkapseln und dem darin enthaltenen Opiat-haltigen Milchsaft (in unbekannter Menge) zum Zweck der Euphorisierung beschrieben. Dies führte zu Krampfanfällen und Atemstillstand, woran der Mann schließlich verstarb. Bei der Obduktion wurden Thebain (2,81 mg) und Morphin (1,25 mg) im Gastrointestinaltrakt des Mannes gefunden, was die Autoren zu dem Schluss führte, dass die Todesursache eine Vergiftung durch verschiedene Substanzen („*poly-drug toxicity*“) mit einer vorherrschenden Rolle von Thebain und Morphin war. Ferner diskutierten sie, dass auch die epileptische Vorerkrankung des Opfers eine Rolle gespielt haben könnte (Martinez *et al.* 2016). Weitere Daten zu etwaigen Effekten von Thebain beim Menschen sind nicht verfügbar.

3.1.3 Exposition

Die gegenwärtig verfügbaren toxikologischen Daten reichen für eine abschließende Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von Thebain nicht aus. Weiterhin ist die derzeit verfügbare Datenlage zum Mohnverzehr nicht ausreichend, um die Aufnahmemengen adäquat schätzen zu können. Aus diesen Gründen wird im Rahmen dieser Stellungnahme auf eine für Deutschland repräsentative Expositionsschätzung verzichtet. Stattdessen werden anhand von Modellrechnungen lediglich potenzielle Aufnahmemengen von Thebain durch Verzehr von Mohnsamen aufgezeigt.

Als **Verzehrsdaten** zu Mohnsamen werden die in der aktuellen EFSA-Stellungnahme zu Opiumalkaloiden in Mohnsamen (EFSA 2018) veröffentlichten Angaben zu Verzehrsmengen

in der deutschen Bevölkerung für die Modellrechnung herangezogen. Diese Verzehrdaten beziehen sich auf die aktuellen deutschen Verzehrstudien für Kinder und Erwachsene (VELS, ESKIMO, NVS II). Es ist dabei aber zu beachten, dass es sich bei Mohn um ein Lebensmittel handelt, dessen Erfassung in Verzehrstudien mit methodischen Schwierigkeiten einhergeht. Diese sind darauf zurückzuführen, dass Mohn nicht zu den häufig/regelmäßig verzehrten Lebensmitteln zu zählen ist. Damit ergibt sich eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass die Verzehrereignisse von Mohn im Befragungszeitraum lagen, als bei regelmäßig verzehrten Lebensmitteln. So ist beispielsweise ein einmaliger hoher Verzehr von Mohnkuchen ein für die Bewertung des Risikos nach akuter Exposition relevantes Verzehrereignis, welches in Kurzzeitbefragungen jedoch unterrepräsentiert ist.

Die Verwendung von Mohn als Lebensmittelzutat trägt ebenso zur Unsicherheit bei. Der Mohnanteil im Lebensmittel ist in der Regel nicht bekannt und kann nur mit den entsprechenden Unsicherheiten geschätzt werden. Eine größere Unsicherheit resultiert zudem aus der unzureichenden Spezifizierung der Lebensmittel in Verzehrstudien. Beispielsweise erfassen einige Verzehrstudien lediglich, ob Personen ein Brötchen verzehrt haben. Eine Spezifizierung des Brötchens wird nicht oder nicht systematisch erfragt, so dass es dem Zufall überlassen bleibt, ob der Befragte diese Zusatzinformation (Mohnbrötchen) ungefragt nennt oder nicht. Der Anteil der mohnhaltigen Lebensmittel wird somit systematisch unterschätzt.

Zu berücksichtigen bleibt zudem, dass Mohnverzehr starken saisonalen Schwankungen unterliegt. Beispielsweise wird in Deutschland traditionell Mohnstollen eher in der Weihnachtszeit verzehrt. Eine Nichtberücksichtigung der saisonalen Schwankungen und der daraus resultierenden potenziell höheren Verzehrsmengen führt zu einer möglichen Unterschätzung der Perzentile für die akute Exposition.

Zusammengenommen können die genannten Unsicherheiten möglicherweise eine Unterschätzung der für die Bewertung des akuten Risikos relevanten hohen Verzehrsmengen an Einzeltagen darstellen. Daher werden anhand von Modellrechnungen lediglich potenzielle Aufnahmemengen von Thebain durch Verzehr von Mohnsamen aufgezeigt.

Für die Studien aus Deutschland liegt ein Mohnverzehr in allen drei Studien vor (VELS, ESKIMO, NVS II). Allerdings sind die dokumentierten Verzehrstage je Altersgruppe mit N=2 (0,02 %/ VELS, Säuglinge) bis N=151 (0,7 %/ NVSII, Erwachsene) sehr gering. Entsprechend konnte auch nur für zwei Altersgruppen ein 95. Perzentil berechnet werden (Erwachsene im Alter von ≥ 18 bis < 65 Jahre und Kinder im Alter von 36 Monate bis < 10 Jahre). Für die Modellrechnung wurden daher nur die Verzehrdaten der ESKIMO-Studie (Gruppe: „*other children*“ im Alter von 36 Monaten bis < 10 Jahren) sowie der NVS II (Gruppe: „*adults*“) herangezogen, weil für diese ausreichende Angaben sowohl zu mittlerem als auch zu hohem Verzehr berichtet wurden. Die Angaben können Annex B der o. g. EFSA-Stellungnahme entnommen werden. Für Erwachsene wird entsprechend ein mittlerer langfristiger Verzehr von etwa 23 g Mohnsamen und ein hoher kurzfristiger Verzehr von etwa 55 g Mohnsamen pro Person und Tag für die Modellrechnung berücksichtigt. Für Kinder wird hingegen eine mittlere langfristige Verzehrsmenge von etwa 5 g Mohnsamen und eine hohe kurzfristige Verzehrsmenge von rund 19 g Mohnsamen pro Person für die Modellrechnung berücksichtigt.

Eine Plausibilisierung der hohen kurzfristigen Verzehrsmengen kann über übliche Rezepte erfolgen. Bei Verwendung von 250 g Mohnsamen für einen Blechkuchen und der Annahme, dass daraus 12 Stücken hergestellt werden, entspräche der Verzehr von 2-3 Stücken Mohnkuchen bei Erwachsenen einem Verzehr von etwa 42 bis 63 g Mohnsamen und der Verzehr von einem Stück bei Kindern einem Verzehr von knapp 21 g Mohnsamen. Diese Verzehrsmengen entsprechen weitgehend den berücksichtigten hohen kurzfristigen Verzehrsmengen von ca. 55 g bei Erwachsenen bzw. ca. 19 g bei Kindern.

Im Rahmen der Stellungnahme des BfR aus dem Jahr 2006 wurde hingegen von einem *worst-case*-Szenario ausgegangen, bei dem Erwachsene kurzfristig bis zu 150 g Mohnsamen und Kinder kurzfristig bis zu 75 g Mohnsamen über Verzehr von Mohnkuchen aufnehmen könnten (BfR 2006). Diese Verzehrsmenge würde dann auch entsprechend zu etwa 3- bis 4-fach höheren Aufnahmemengen von Thebain führen.

Für die Berechnung der Aufnahmemenge pro kg KG wird für Erwachsene ein Standardkörpergewicht von 70 kg und für Kinder ein Standardkörpergewicht von 23 kg angenommen (EFSA 2012a). Auch hier ist zu bemerken, dass die Verwendung von Standardwerten mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden ist. Die im Rahmen der Modellrechnung ermittelten Aufnahmemengen von Thebain durch den Verzehr von Mohnsamen können Tabelle 1 und 2 entnommen werden, wobei die akuten hohen Aufnahmemengen grau unterlegt sind. Die Aufnahmeschätzungen sind vor dem Hintergrund der o. g. Unsicherheiten zu interpretieren.

Die der Modellrechnung zugrunde gelegten **Gehaltsdaten** zu Thebain in Mohnsamen sind ebenfalls der kürzlich veröffentlichten EFSA-Stellungnahme entnommen. Die EFSA separiert in ihrer Stellungnahme Gehaltsdaten nach Herkunftsländern mit UN-Autorisierung zum Mohnanbau für pharmazeutische Verwendungen (*high-morphine group*) und in eine Gruppe von Herkunftsländern, die ausschließlich für den Verzehr in Lebensmitteln (*low-morphine group*) autorisiert sind. Die hier verwendeten Daten nehmen diese Differenzierung nicht auf, sondern geben einen Mittelwert aus allen Gehaltsdaten wieder, da nicht bekannt ist, welche Sorten auf dem deutschen Markt erhältlich sind. Zusätzlich werden auch die vom CVUA Sigmaringen übermittelten Thebaingehalte (68 Proben aus den Jahren 2017 und 2018) berücksichtigt.

Es werden sowohl für Erwachsene als auch für Kinder die möglichen Langzeit-Thebain-Aufnahmen berechnet, wobei mittlere Thebaingehalte und mittlere Verzehrsmengen von Mohnsamen zugrunde gelegt werden.

Des Weiteren erfolgt eine Schätzung der akuten Exposition gegenüber Thebain durch den Verzehr von Mohnsamen. Dabei wird grundsätzlich von einem hohen Verzehr (95. Perzentil) ausgegangen und es werden Thebaingehalte im 95. Perzentil sowie Maximalgehalte in die Berechnung aufgenommen.

Tabelle 1. Modellrechnung zur Aufnahme von Thebain über Mohnsamen für Erwachsene (Alter ≥18 - <65 Jahre; nur Verzehrer; N=151 Verzehrstage).

Datengrundlage für Thebaingehalte in Mohnsamen		Thebaingehalt in Mohnsamen* [mg/kg]	Verzehr# Mohnsamen [g]	Thebainaufnahme [µg/kg KG]
EFSA 2018 (a) (N=356)	Mittelwert	15,8	23,1	5,2
	P95	101	54,9	79
	Max	783	54,9	614
EFSA 2018 (b) (N=869)	Mittelwert	12,6	23,1	4,2
	P95	64,0	54,9	50
	Max	455	54,9	357
CVUA Sigmaringen (N=68)	Mittelwert	6,13	23,1	2,0
	P95	27,3	54,9	21
	Max	54,7	54,9	43

EFSA 2018 (a): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt bis zum Jahr 2011

EFSA 2018 (b): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt nach dem Jahr 2011

* Gehaltsangaben im *upper bound*

mittlere Verzehrsmenge (weiß) bzw. Verzehr im 95.Perzentil (grau), basierend auf den Daten der NVS II für Erwachsene
N=Anzahl der Proben

Tabelle 2. Modellrechnung zur Aufnahme von Thebain über Mohnsamen für Kinder (Alter 36 Monate - < 10 Jahre; nur Verzehrer; N=61 Verzehrstage).

Datengrundlage für Thebaingehalte in Mohnsamen		Thebaingehalt in Mohnsamen* [mg/kg]	Verzehr# Mohnsamen [g]	Thebainaufnahme [µg/kg KG]
EFSA 2018 (a) (N=356)	Mittelwert	15,8	5,4	3,7
	P95	101	18,8	83
	Max	783	18,8	640
EFSA 2018 (b) (N=869)	Mittelwert	12,6	5,4	2,9
	P95	64,0	18,8	52
	Max	455	18,8	372
CVUA Sigmaringen (N=68)	Mittelwert	6,13	5,4	1,4
	P95	27,3	18,8	22
	Max	54,7	18,8	45

EFSA 2018 (a): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt bis zum Jahr 2011

EFSA 2018 (b): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt nach dem Jahr 2011

* Gehaltsangaben im *upper bound*

mittlere Verzehrsmenge (weiß) bzw. Verzehr im 95.Perzentil (grau), basierend auf den Daten der ESKIMO-Studie
N=Anzahl der Proben

Fazit zur Expositions Betrachtung

Die Verzehrangaben der EFSA können für eine erste Betrachtung möglicher Szenarien zur Aufnahme von Thebain herangezogen werden, sind jedoch mit erheblichen Unsicherheiten verbunden und stellen möglicherweise eine Unterschätzung der für akute Risiken relevanten hohen Verzehrsmengen an Einzeltagen dar. Für die Reduzierung der Unsicherheiten wäre eine spezifische Befragung zum Verzehr von mohnhaltigen Lebensmitteln erforderlich. Diese ist jedoch nicht kurzfristig realisierbar. Die hier angegebenen Aufnahmemengen sind daher als potenzielle Werte zu sehen und stellen keine Grundlage für eine abschließende Bewertung dar.

3.1.4 Risikocharakterisierung

Zu Thebain gibt es nur sehr wenige toxikologische Daten. Lediglich zur akuten Toxizität liegen Studien mit oraler Applikation vor. Außerdem fehlen belastbare Daten zu Verzehrsmengen von Mohnsamen, insbesondere hinsichtlich hoher kurzfristiger Verzehrsmengen. Auf Grundlage der gegenwärtig verfügbaren Daten ist deshalb eine abschließende Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das sich aus der oralen Aufnahme von Thebain durch Verzehr von Mohnsamen ergeben könnte, nicht möglich.

Die Belastbarkeit einiger der verfügbaren Studien zum Gefährdungspotenzial von Thebain ist zudem begrenzt. In der Summe deuten die Befunde darauf hin, dass sich die pharmakologischen Wirkungen von Thebain von denen anderer Opiate wie Morphin vermutlich unterscheiden. Auch liegen den von Thebain vermittelten Effekten möglicherweise andere Wirkmechanismen zugrunde. Ältere Studien, deren Belastbarkeit allerdings als eingeschränkt angesehen wird, liefern Hinweise, dass die Wirkungen von Thebain möglicherweise auf einer Hemmung von Glycin- und GABA-Rezeptoren beruhen könnten. Eine Hemmung dieser Rezeptoren würde auch zu den beobachteten Krampfeffekten passen. Wegen der eingeschränkten Belastbarkeit der älteren Studien kann dieser Wirkmechanismus aber nicht als gesichert angesehen werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Thebain in geringem Umfang unter anderem in Codein und Morphin umgewandelt werden kann. Insgesamt erscheint die Aufnahme von Thebain in die Gruppen-ARfD (Akute Referenzdosis), die von der EFSA kürzlich für die Opiumalkaloide Morphin und Codein abgeleitet wurde, vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten und den Hinweisen auf abweichende, möglicherweise gegenläufige, Wirkmechanismen aber wenig sinnvoll.

Die verfügbaren toxikologischen Daten lassen darauf schließen, dass Thebain eine größere akute Toxizität aufweist als Morphin und Codein. Die Daten erlauben aber weder die Identifizierung des sensitivsten Endpunkts hinsichtlich der toxischen Wirkungen von Thebain, noch ist die Ermittlung von Referenzpunkten, wie einem NOAEL (*no observed adverse effect level*), LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) oder BMDL (*benchmark dose lower confidence limit*), die üblicherweise für die Ableitung von gesundheitsbasierten Richtwerten herangezogen werden, möglich. Dementsprechend kann kein *Margin of Safety* berechnet werden. Im Folgenden werden daher lediglich die potenziellen Aufnahmemengen, die sich aus verschiedenen Szenarien für die Langzeit- bzw. Kurzzeit-Exposition ergeben, mit der oralen LD₅₀ aus einer Mausstudie verglichen (Tabelle 3 und 4). Relevant erscheint dabei insbesondere der Vergleich der LD₅₀ (akute Toxizität) mit Aufnahmemengen von Thebain, die nach kurzfristig hohem Verzehr (P95) von Mohnsamen mit hohen Thebaingehalten (P95 und Maximalwerte) erreicht werden können, wobei ein hoher Verzehr (P95) von Mohnsamen mit maximal gemessenen Thebaingehalten als *worst-case*-Szenario anzusehen wäre.

Tabelle 3. Abstand zwischen der LD₅₀ (54 mg/kg KG) und der Thebain-Aufnahme bei Erwachsenen (Alter ≥18 - <65 Jahre; nur Verzehrer; N=151 Verzehrstage)

Datengrundlage für Thebaingehalte in Mohnsamen		Thebaingehalt in Mohnsamen* [mg/kg]	Verzehr [#] Mohnsamen [g]	Thebain-aufnahme [µg/kg KG]	Abstand zur LD ₅₀ [Faktor]
EFSA 2018 (a) (N=356)	Mittelwert	15,8	23,1	5,2	10.385
	P95	101	54,9	79	684
	Max	783	54,9	614	88
EFSA 2018 (b) (N=869)	Mittelwert	12,6	23,1	4,2	12.857
	P95	64,0	54,9	50	1.080
	Max	455	54,9	357	151
CVUA Sigmaringen (N=68)	Mittelwert	6,13	23,1	2,0	27.000
	P95	27,3	54,9	21	2.571
	Max	54,7	54,9	43	1.256

EFSA 2018 (a): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt bis zum Jahr 2011

EFSA 2018 (b): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt nach dem Jahr 2011

* Gehaltsangaben im *upper bound*

[#] mittlere Verzehrsmenge (weiß) bzw. Verzehr im 95.Perzentil (grau), basierend auf den Daten der NVS II für Erwachsene
N=Anzahl der Proben

Tabelle 4. Abstand zwischen der LD₅₀ (54 mg/kg KG) und der Thebain-Aufnahme bei Kindern (Alter 36 Monate - < 10 Jahre; nur Verzehrer; N=61 Verzehrstage).

Datengrundlage für Thebaingehalte in Mohnsamen		Thebaingehalt in Mohnsamen* [mg/kg]	Verzehr [#] Mohnsamen [g]	Thebain-aufnahme [µg/kg KG]	Abstand zur LD ₅₀ [Faktor]
EFSA 2018 (a) (N=356)	Mittelwert	15,8	5,4	3,7	14.595
	P95	101	18,8	83	651
	Max	783	18,8	640	84
EFSA 2018 (b) (N=869)	Mittelwert	12,6	5,4	2,9	18.621
	P95	64,0	18,8	52	1.038
	Max	455	18,8	372	145
CVUA Sigmaringen (N=68)	Mittelwert	6,13	5,4	1,4	38.571
	P95	27,3	18,8	22	2.455
	Max	54,7	18,8	45	1.200

EFSA 2018 (a): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt bis zum Jahr 2011

EFSA 2018 (b): Gehaltsdaten der EFSA, gesammelt nach dem Jahr 2011

* Gehaltsangaben im *upper bound*

[#] mittlere Verzehrsmenge (weiß) bzw. Verzehr im 95.Perzentil (grau), basierend auf den Daten der ESKIMO-Studie
N=Anzahl der Proben

Aus den Modellrechnungen zur Exposition ergeben sich bspw. basierend auf den Gehaltsdaten der EFSA, die nach dem Jahr 2011 erhoben wurden, unter Berücksichtigung hoher Gehalte (P95) und hoher kurzfristiger Verzehrsmengen (P95) Aufnahmemengen für Thebain von rund 50 µg/kg KG sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. Dies entspricht einem Abstand von etwa Faktor 1.000 zur oralen LD₅₀ der Maus. Werden anstelle der Gehaltsdaten der EFSA die übermittelten Gehaltsdaten des CVUA Sigmaringen zugrunde gelegt, so resultieren daraus bei ansonsten gleichem Vorgehen Aufnahmemengen für Thebain von etwa 22 µg/kg KG sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Die sich daraus ergebenden Ab-

stände zur LD₅₀ liegen bei etwa Faktor 2.500. Werden die maximal gemessenen (von EFSA beschriebenen) Thebaingehalte zugrunde gelegt, um ein *worst-case*-Szenario abzubilden, so können die Abstände zur LD₅₀ auf unter Faktor 100 sinken (Tabelle 3 und 4). Würden ferner die in der BfR-Stellungnahme (BfR 2006) als *worst-case* postulierten hohen kurzfristigen Verzehrsmengen von 150 g bei Erwachsenen bzw. 75 g bei Kindern zugrunde gelegt, so wären die Abstände zur LD₅₀ nach kurzfristiger Exposition von Mohnsamen mit hohen Thebaingehalten etwa 3- bis 4-fach niedriger als in der Tabelle angegeben.

Es ist zu erwarten, dass die LD₅₀ deutlich im Effektbereich liegt, da adverse Effekte in Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität in der Regel schon bei im Vergleich zur LD₅₀ deutlich niedrigeren Dosierungen beobachtet werden. Zudem sind keine Daten über den Dosis-Wirkungs-Verlauf der Letalität oder anderer adverser Effekte verfügbar. Ein Abschätzen gesundheitlich unbedenklicher Aufnahmemengen allein auf Basis der LD₅₀ wäre toxikologisch wenig belastbar. Der Abstand zwischen den Aufnahmemengen, die über den Verzehr von Mohnsamen mit hohen Thebaingehalten kurzfristig potenziell erreicht werden können, und der Dosis, die für 50 % der behandelten Mäuse letal ist, ist aus Sicht des BfR allerdings nicht sehr groß.

Aufgrund des Fehlens geeigneter Daten zur Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von Thebain wurde eine Risikoabschätzung unter Anwendung des TTC-Konzepts (*threshold of toxicological concern*) in Betracht gezogen. Beim TTC-Konzept werden Substanzen, für die keine oder nur unzureichende toxikologische Daten vorliegen, anhand ihrer chemischen Struktur einer entsprechenden Substanzklasse zugeordnet. Auf Basis umfangreicher toxikologischer Daten zu strukturverwandten Verbindungen wurden für jede dieser Substanzklassen maximale Aufnahmemengen abgeleitet (TTC-Werte), bis zu deren Erreichen das Auftreten gesundheitsschädlicher Wirkungen als wenig wahrscheinlich angesehen wird (EFSA 2012b).

Gemäß den in der Software Toxtree (v2.6.13) hinterlegten Regeln nach Benigni/Bossa (Benigni *et al.* 2008) wäre Thebain aufgrund der enthaltenen Alkenylbenzolstruktur als potenziell genotoxische Substanz anzusehen und gemäß den Entscheidungskriterien nach Kroes *et al.* (2004) in die Substanzklasse einzuordnen, für die strukturelle Hinweise auf ein mögliches genotoxisches Potenzial vorliegen. Für derartige Substanzen wurde ein TTC-Wert von 0,0025 µg/kg KG abgeleitet (EFSA 2012b). Die in Thebain enthaltene Alkenylbenzolstruktur unterscheidet sich sterisch allerdings deutlich von der Struktur anderer Alkenylbenzole, wie Safrol oder Estragol, die genotoxisch und in Tierstudien kanzerogen sind. Deshalb ist die Verlässlichkeit einer Vorhersage des genotoxischen Potenzials für Thebain allein auf der Basis dieses Strukturmerkmals fraglich.

Unter der Annahme, dass Thebain keine genotoxische Aktivität aufweist, wäre das Alkaloid gemäß den in der Software Toxtree (v2.6.13) hinterlegten Entscheidungskriterien nach Cramer, Ford und Hall hinsichtlich des möglichen toxischen Potenzials in die „Cramer Class III“ einzuordnen (Cramer *et al.* 1978). Für diese Substanzen gilt ein TTC-Wert von 1,5 µg/kg KG (EFSA 2012b).

Gemäß der durchgeführten Modellrechnung zur Exposition werden sowohl der für genotoxische Kanzerogene abgeleitete TTC-Wert als auch der TTC-Wert für Substanzen der „Cramer Class III“ in nahezu allen Expositionsszenarien überschritten. Lediglich auf der Basis des mittleren vom CVUA Sigmaringen gemessenen Thebaingehalts von 6,13 mg/kg Mohnsamen und bei Berücksichtigung mittlerer Verzehrsmengen von 5,4 g Mohnsamen resultiert in der Modellrechnung bei Kindern mit einem Körpergewicht von 23 kg eine Thebainaufnahme von 1,4 µg/kg KG, die noch knapp unterhalb des TTC-Werts von 1,5 µg/kg KG liegt. Bei der Anwendung des TTC-Konzepts ist zu beachten, dass eine Überschreitung des TTC-Werts noch keine genauen Rückschlüsse auf das tatsächliche Risiko erlaubt. Die Überschreitung macht

aber toxikologische Daten erforderlich, auf deren Basis dann der *Margin of Safety* berechnet werden kann.

Um eine Überschreitung des TTC-Werts von 1,5 µg/kg KG für Substanzen der „Cramer Class III“ zu vermeiden, müssten – bei Annahme einer hohen kurzfristigen Verzehrsmenge von 54,9 g Mohnsamen bei Erwachsenen (70 kg KG) bzw. 18,8 g Mohnsamen bei Kindern (23 kg KG) – die Thebaingehalte rechnerisch unter 1,9 mg/kg Mohnsamen (für Erwachsene) bzw. 1,8 mg/kg Mohnsamen (für Kinder) liegen. Bei Berücksichtigung höherer Verzehrsmengen von Mohnsamen, wie sie in der Stellungnahme des BfR von 2006 als *worst-case* angenommen wurden, müssten die Gehalte entsprechend niedriger ausfallen.

Ein Vergleich der nach der Modellrechnung möglichen Exposition mit dem betreffenden TTC-Wert deutet auf ein potenzielles gesundheitliches Risiko durch Aufnahme von Thebain über Verzehr von Mohnsamen hin. Die gegenwärtig verfügbaren Daten sind aber hinsichtlich Art und Umfang nicht geeignet, das potenzielle Risiko umfassend zu charakterisieren.

3.2 Weitere Aspekte

3.2.1 Qualität der verfügbaren Daten

Insgesamt sind nur wenige Daten zum Gefährdungspotenzial von Thebain verfügbar. Die verfügbaren Informationen stammen dabei überwiegend aus älteren Studien, deren Belastbarkeit in mehreren Fällen eingeschränkt ist. Es muss gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass Thebain nach akuter Exposition ein größeres toxisches Potenzial aufweist als Morphin und Codein. Eine genaue Charakterisierung des Dosis-Wirkungs-Verlaufs ist aber auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Außerdem sind keine Informationen über potenzielle andere adverse Effekte verfügbar. Daher können keine Referenzpunkte für die Ableitung gesundheitsbasierter Richtwerte ermittelt werden.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Exposition gegenüber Thebain, da insbesondere die in Verzehrstudien ermittelten Verzehrsmengen von Mohnsamen mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet sind.

4 Handlungsrahmen / Maßnahmen

Für eine belastbarere Risikocharakterisierung wären zumindest folgende Studien erforderlich:

- Untersuchungen zur Genotoxizität von Thebain gemäß dem EFSA-Leitfaden "*Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment*" (EFSA 2011a).
- Untersuchungen, welche die Identifizierung relevanter toxikologischer Endpunkte und die Ableitung von Referenzpunkten zur Etablierung von gesundheitsbasierten Richtwerten ermöglichen. Auf der Basis vorläufiger Überlegungen erscheint hierzu zunächst eine Studie zur subchronischen Toxizität an Nagern als geeignet. In dieser wären zusätzliche Parameter, insbesondere zur Neurotoxizität, zu berücksichtigen, mit denen sich die Wirkungen eines solchen Opiumalkaloids untersuchen lassen. Abhängig von den Ergebnissen wären ggf. weitere Studien erforderlich.
- Untersuchungen zur Toxikokinetik
- Belastbare Studien zur adäquaten Schätzung des kurzfristigen und langfristigen Verzehrs von Mohnsamen.

Das BfR empfahl bereits im Rahmen einer Kommentierung der aktuellen EFSA-Stellungnahme (EFSA 2018), das Gefährdungspotenzial weiterer Opiate wie Thebain, die neben Morphin und Codein in Mohnsamen vorkommen, zu untersuchen und grundsätzlich die Gehalte an pharmakologisch aktiven Opiumalkaloiden in Mohnsamen auf das technologisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Da die Expositionsschätzung der EFSA zeigte, dass insbesondere bei Verzehr von Mohnsamen, die hohe Gehalte an Morphin und Codein aufweisen, bei Menschen aller Altersgruppen die akute Referenzdosis (Gruppen-ARfD) für Morphin und Codein überschritten werden kann, riet das BfR von übermäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen, insbesondere in der Schwangerschaft, ab (BfR 2018). Diese Empfehlung erscheint auch vor dem Hintergrund der Hinweise auf ein potenzielles Risiko durch Aufnahme von Thebain über Verzehr von Mohnsamen und der fehlenden Daten zum Gefährdungspotenzial von Thebain, mit denen sich diese Hinweise klären ließen, als sinnvoll.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Opiumalkaloide in Mohnsamen

https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehl_vorlaeufige_maximale_taeegliche_aufnahmemeenge_und_einen_riechtwert_fuer_morphin_in_mohnsamen.pdf

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/gehalte-an-pharmakologisch-aktiven-opiumalkaloiden-in-mohnsamen-sollten-auf-das-technologisch-erreichbare-mindestmass-gesenkt-werden.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

5 Referenzen

- 1 Aceto M. D., Harris L. S., Abood M. E., Rice K. C. (1999). Stereoselective mu- and delta-opioid receptor-related antinociception and binding with (+)-thebaine. *European Journal of Pharmacology* 365: 143-147.
- 2 Aktories K., Förstermann U., Hofmann F. B., Starke K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. Vol. 10, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München.
- 3 Benigni R., Bossa C., Jeliaskova N., Netzeva T., Worth A. (2008). The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. JRC Scientific and Technical Report. https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/doc/EUR_23241_EN.pdf.
- 4 BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung, DE), (2006). BfR empfiehlt vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge und einen Richtwert für Morphin in Mohnsamen. *Gesundheitliche Bewertung Nr. 012/2006 des BfR vom 27. Dezember 2005*. http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehl_vorlaeufige_maximale_tae_gliche_aufnahm_eme_nge_und_einen_ri_chtwert_fuer_morphin_in_mohnsamen.pdf.
- 5 BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung, DE), (2018). Gehalte an pharmakologisch aktiven Opiumalkaloiden in Mohnsamen sollten auf das technologisch erreichbare Mindestmaß gesenkt werden. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gehalte-an-pharmakologisch-aktiven-opiumalkaloiden-in-mohnsamen-sollten-auf-das-technologisch-erreichbare-mindestmass-gesenkt-werden.pdf>.
- 6 Cramer G. M., Ford R. A., Hall R. L. (1978). Estimation of toxic hazard—a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16: 255-276.
- 7 Donnerer J., Oka K., Brossi A., Rice K. C., Spector S. (1986). Presence and formation of codeine and morphine in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83: 4566-4567.
- 8 EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2011a). Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. *The EFSA Journal* 9(9): 2379.
- 9 EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2012a). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 10(3): 2579.
- 10 EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2012b). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal* 10(7): 2750.
- 11 EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2011b). Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* 9(11): 2405.
- 12 EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2018). Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal* 6(5):5243

- 13 Enginar H., Ünak P., Lambrecht F. Yurt, Biber Müftüler F. Zümrüt, Seyitoğlu B., Yurt A., Yolcular S., Medine E. İ., Bulduk İ. (2013). Extraction, radiolabeling, and biodistribution of thebaine in rats. *Medicinal Chemistry Research* 22: 3459-3465.
- 14 Frohne D. and Pfänder H. J. (2004). *Giftpflanzen*. Vol. 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- 15 Geber W. F. and Schramm L. C. (1975). Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 123: 705-713.
- 16 Gilbert P. E. and Martin W. R. (1975). Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphene, meperidine, normeperidine and thebaine by naloxone in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 192: 538-541.
- 17 Gilbert P. E. and Martin W. R. (1978). The pharmacology of thebaine in the chronic spinal dog. *Drug and Alcohol Dependence* 3: 139-142.
- 18 Goldinger A., Muller W. E., Wollert U. (1981). Inhibition of glycine and GABA receptor binding by several opiate agonists and antagonists. *General Pharmacology* 12: 477-479.
- 19 Guengerich F. P., Tang Z., Salamanca-Pinzon S. G., Cheng Q. (2010). Characterizing proteins of unknown function: orphan cytochrome p450 enzymes as a paradigm. *Mol Interv* 10: 153-163.
- 20 Hager ROM. (2006). *Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen*. Springer Verlag, Heidelberg
- 21 Kettenes-van den Bosch J. J., Salemink C. A., Khan I. (1981). Biological activity of the alkaloids of *Papaver bracteatum* Lindl. *Journal of Ethnopharmacology* 3: 21-38.
- 22 Kodaira H. and Spector S. (1988). Transformation of thebaine to oripavine, codeine, and morphine by rat liver, kidney, and brain microsomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85: 1267-1271.
- 23 Kramlinger V. M., Alvarado Rojas M., Kanamori T., Guengerich F. P. (2015). Cytochrome P450 3A Enzymes Catalyze the O6-Demethylation of Thebaine, a Key Step in Endogenous Mammalian Morphine Biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry* 290: 20200-20210.
- 24 Kroes R., Renwick A. G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J. G., Wurtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chemistry and Toxicology* 42: 65-83.
- 25 Martinez M. A., Ballesteros S., Almarza E., Garijo J. (2016). Death in a legal poppy field in Spain. *Forensic Science International* 265: 34-40.
- 26 McClane T. K. and Martin W. R. (1967). Antagonism of the spinal cord effects of morphine and cyclazocine by naloxone and thebaine. *Int J Neuropharmacol* 6: 325-327.
- 27 Mikus G., Somogyi A. A., Bochner F., Eichelbaum M. (1991). Thebaine O-demethylation to oripavine: genetic differences between two rat strains. *Xenobiotica* 21: 1501-1509.

- 28 Misra A. L., Pontani R. B., Mule S. J. (1973). Relationship of pharmacokinetic and metabolic parameters to the absence of physical dependence liability with thebaine-3H. *Experientia* 29: 1108-1110.
- 29 Misra A. L., Pontani R. B., Mule S. J. (1974). Pharmacokinetics and metabolism of (3H) thebaine. *Xenobiotica* 4: 17-32.
- 30 Navarro G. and Elliott H. W. (1971). The effects of morphine, morphinone and thebaine on the EEG and behavior of rabbits and cats. *Neuropharmacology* 10: 367-377.
- 31 Navarro G., Richardson R., Zuban A. T. (1976). Propranolol and morphine. *Psychopharmacology (Berl)* 51: 39-42.
- 32 Nikolaev V. O., Boettcher C., Dees C., Bunemann M., Lohse M. J., Zenk M. H. (2007). Live cell monitoring of mu-opioid receptor-mediated G-protein activation reveals strong biological activity of close morphine biosynthetic precursors. *Journal of Biological Chemistry* 282: 27126-27132.
- 33 Pinto Corrado A. and Longo V. G. (1960). [Electrophysiological investigations on the mechanism of the convulsant action of thebaine]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 36: 1794-1797.
- 34 Sproll C., Mahler M., Lachenmeier D. W. (2016). Gehalte von Morphin und Thebain in Mohnbrötchen: aktuell so hoch wie noch nie. http://www.uabw.de/pub/beitrag.asp?subid=2&Thema_ID=2&ID=2327&lang=DE&Pdf=no.
- 35 Tortella F. C., Cowan A., Adler M. W. (1984). Studies on the excitatory and inhibitory influence of intracerebroventricularly injected opioids on seizure thresholds in rats. *Neuropharmacology* 23: 749-754.
- 36 UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) (1980). The dependence potential of thebaine. *Bulletin on Narcotics*: 45-54. https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_1_page006.html.
- 37 Yamazoe Y., Numata H., Yanagita T. (1981). Thebaine metabolites in the urine of rhesus monkeys. *Japanese Journal of Pharmacology* 31: 433-442.
- 38 Zhang Y., Wang Z., Cox D. P., Civelli O. (2012). Study on the activation of the opioid receptors by a set of morphine derivatives in a well-defined assay system. *Neurochemical Research* 37: 410-416.

Über das BfR

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