

19. Dezember 2023

Pflanzenalkaloide in Süßholzwurzeln: Erbgutschädigung durch Matrin und Oxymatrin unwahrscheinlich

Bundesinstitut für Risikobewertung prüft gesundheitliches Risiko von Rückständen

Matrin und Oxymatrin sind zu den Pflanzenalkaloiden gehörende chemische Substanzen. Mit ihnen schützen sich Schnurbäume der Gattung *Sophora* gegen Fraßfeinde wie Insekten. Rückstände der Substanzen wurden in Proben von Süßholzwurzeln und Süßholzwurzel-Extrakten festgestellt, wie sie zum Herstellen von Lakritz verwendet werden. Die Rückstände sind wahrscheinlich Folge einer Verwechslung, da die Süßholzwurzeln denen der Schnurbäume ähneln und gemeinsam in freier Natur geerntet werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat nun geprüft, ob von Matrin- und Oxymatrin-Rückständen ein gesundheitliches Risiko für Verbraucherinnen und Verbraucher und insbesondere für Kinder ausgeht.

Im Mittelpunkt der Bewertung stand die Frage, inwieweit die Substanzen möglicherweise ein genschädigendes (gentoxisches) Potential besitzen. In einer ersten Prüfphase konnte aufgrund einer unsicheren Datenlage der Verdacht der Gentoxizität nicht völlig ausgeräumt werden. Nach Vorlage neuer Daten ließ sich nun das gentoxische Potential bewerten. Mit dem Ergebnis, dass eine gentoxische Wirkung von Matrin und Oxymatrin als unwahrscheinlich anzusehen ist:

Für Substanzen, die toxikologisch nicht umfassend geprüft aber nicht gentoxisch sind - so wie in diesem Fall Matrin und Oxymatrin -, kann ein Schwellenwert („Threshold of Toxicological Concern“, TTC) von 1,5 Mikrogramm (millionstel Gramm) pro Kilogramm Körpergewicht und Tag zugrunde gelegt werden. Basierend auf den Rückstandsbefunden in Süßholzwurzeln und -extrakten wird dieser TTC-Wert nicht überschritten. Die Wahrscheinlichkeit negativer Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit ist damit nach heutigem Wissensstand sehr niedrig.

1 Gegenstand der Bewertung

Matrin und Oxymatrin sind zu den Pflanzenalkaloiden gehörende chemische Substanzen. Mit ihnen schützen sich Schnurbäume der Gattung *Sophora* gegen Fraßfeinde wie Insekten. Rückstände der Substanzen wurden in Proben von Süßholzwurzeln und Süßholzwurzel-Extrakten festgestellt, wie sie zum Herstellen von Lakritz verwendet werden. Die Rückstände sind wahrscheinlich Folge einer Verwechslung, da die Süßholzwurzeln denen der Schnurbäume ähneln und gemeinsam in freier Natur geerntet werden. Aufgrund der bestehenden Datenlage bestand hier eine Bewertungslücke. Das BfR hat deswegen die Bewertungen und Publikationen zu Matrin und Oxymatrin geprüft. Eine dabei festgestellte Datenlücke zur Genotoxizität konnte auf Grundlage von eigenen Studien und Daten geschlossen werden, die gemeinsam vom Bundesverband der Deutschen Süßwarenindustrie (BDSI), dem europäischen Verband Tea & Herbal Infusions Europe (THIE) sowie der Vereinigung der am Drogen- und Chemikalien- Groß- und Außenhandel beteiligten Firmen (Drogen- und Chemikalienverein) erarbeitet wurden.

2 Ergebnis

Im Ergebnis einer abschließenden *weight-of-evidence* Betrachtung auf Basis neuer Studien (s.u.) wird ein gentoxisches Potential von Matrin und Oxymatrin gemäß dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik als unwahrscheinlich betrachtet. Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Expertiseentwicklung wird sich das BfR aber auch weiterhin mit beiden Substanzen beschäftigen.

Entsprechend kann für eine orientierende Einschätzung der berichteten analytischen Funde in Süßholzwurzeln und -extrakten die sich daraus ergebende Verbraucherexposition geschätzt und mit dem Threshold of Toxicological Concern (TTC) für toxische Stoffe (Cramer Klasse III) von 1,5 µg/kg Körpergewicht (KG) und Tag verglichen werden (entspricht 0,0015 mg/kg KG/d). Die vormalige Verwendung des deutlich kritischeren TTC für potentiell DNA-reaktive gentoxische Stoffe von 0,0025 µg/kg KG und Tag ist nicht mehr angezeigt.

Bei Berücksichtigung der von Schultz et al. berichteten Rückstandsbefunde in Süßholzwurzeln und -extrakten ergibt sich keine Überschreitung des TTC-Wertes von 1,5 µg/kg KG für Erwachsene und Kinder.

Das BfR weist darauf hin, dass auf Basis der vorliegenden toxikologischen Daten zu Matrin und Oxymatrin die Ableitung gesundheitsbasierter Richtwerte wie der akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (ADI) oder der akuten Referenzdosis (ARfD) nach wie vor nicht möglich (Datenlücken) ist.

3 Begründung

3. 1. Hintergrund zu Matrin und Oxymatrin

Matrin und Oxymatrin sind Pflanzenalkaloide. Chemisch gesehen handelt es sich bei Oxymatrin um das N-Oxid von Matrin. Beide Substanzen kommen insbesondere in Wurzeln der Gattung *Sophora* (Schnurbäume) vor, wobei hohe Gehalte von 1 - 2 % vor allem in ge-

trocknetem Wurzelmaterial auftreten können und Oxymatrin anscheinend quantitativ überwiegt. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass sich Oxymatrin im Rahmen der Verarbeitung von Ausgangsmaterialien in Matrin umwandelt. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand erscheint eine gemeinsame Bewertung beider Substanzen daher grundsätzlich sinnvoll und gerechtfertigt. Die Gattung *Sophora* gehört zur Familie der *Fabaceae* (Hülsenfrüchtler) und umfasst etwa 45 bekannte Arten kleiner Bäume und Sträucher. Beheimatet sind diese insbesondere im südlichen Asien, in Australien, dem pazifischen Raum, aber auch in einigen Regionen in Nord- und Südamerika.

Getrocknete Wurzeln verschiedener *Sophora*-Spezies werden in einigen traditionellen chinesischen Arzneimitteln eingesetzt. Anwendungsgebiete sind Magen-Darm-Beschwerden und Hautekzeme, angeblich aber auch Entzündungen der Leber, Herzkrankheiten und sogar Krebs. In einigen Publikationen wird allerdings auch über Nebenwirkungen einschließlich Hepatotoxizität berichtet. Diese Informationen können im Rahmen dieser Bewertung ebenso wenig verifiziert werden wie eine diesen Alkaloiden zugeschriebene antibakterielle oder antineoplastische Wirksamkeit.

Matrin wird in einigen Ländern Asiens (u. a. in Bangladesh, China und Vietnam) als Insektizid und Fungizid eingesetzt und dabei als „biologisches Pflanzenschutzmittel“ angesehen. Daher stammt offenbar auch die Einordnung von Matrin und Oxymatrin als Pflanzenschutzmittel-Wirkstoff in der EU, obwohl keine Genehmigung der Wirkstoffe und keine gemeinschaftliche Bewertung auf EU-Ebene erfolgt ist. Es wurden keine toxikologischen Grenzwerte oder spezifische Rückstandshöchstgehalte (RHG) abgeleitet (es gilt gemäß Verordnung (EG) Nr. 396/2005 ein Standardwert von 0,01 mg/kg). Demzufolge besteht auch in keinem Mitgliedstaat eine Zulassung entsprechender Pflanzenschutzmittel mit den Wirkstoffen, noch wurde nach Kenntnis des BfR jemals eine solche erteilt.

Aus einem Artikel von Schultz et al. (2021) geht hervor, dass Matrin-Funde in Süßholzwurzeln oder -extrakten (gewonnen aus *Glycyrrhiza* spp., die ebenfalls zur Familie der *Fabaceae* gehören) aller Wahrscheinlichkeit nach nicht auf eine Anwendung als Pestizid zurückzuführen sind. Vielmehr sind sie Ergebnis einer Kontamination mit den morphologisch sehr ähnlichen und nach der Ernte und weiteren Verarbeitung von Süßholzwurzeln faktisch nicht mehr unterscheidbaren Wurzeln von *Sophora*-Arten. Da zur Gewinnung von Süßholzwurzeln in der Regel kein Anbau erfolgt, sondern zumeist Wildpflanzen gesammelt werden und diese häufig mit *Sophora*-Arten vergesellschaftet wachsen, ist eine gewisse Vermengung nicht auszuschließen. Dies ist zumindest für ein wichtiges Lieferland von Süßholzwurzeln und -extrakten, den Iran, gut belegt. Matrin soll in diesem Land zwar auch als Pestizid zugelassen sein, wird aber wohl in anderen Regionen und insbesondere in anderen Anbaukulturen eingesetzt. Die Behandlung von Wildpflanzen mit einem Pestizid ist unwahrscheinlich.

Somit erscheint die Schlussfolgerung berechtigt, dass die vom BDSI ermittelten Gehalte an Matrin in diversen untersuchten Proben Süßholz nicht auf Pflanzenschutzmittelanwendungen zurückgehen, sondern eine Kontamination darstellen. Unabhängig vom Eintragungspfad unterliegen Matrin- und Oxymatrinrückstände jedoch den Regelungen der Verordnung (EG) Nr. 396/2005.

3. 2. Einschätzung der von der „Technical University of Denmark“ (DTU) und der „RDA Scientific Consultants GmbH“ erstellten Bewertungen

Die Ausführungen einer DTU-Stellungnahme zu Matrin und Oxymatrin aus dem Jahr 2021 sind für das BfR im Kontext der für diese Stellungnahme vorliegenden Datengrundlage nachvollziehbar. Demnach war ein gentoxisches Potential von Matrin und Oxymatrin zum damaligen Zeitpunkt nicht auszuschließen. Es ist zutreffend, dass eine neuere Publikation von Heo et al. (2021) im Gutachten der DTU noch nicht enthalten ist, da diese zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vermutlich noch nicht verfügbar war. Aufgrund der unten noch näher beschriebenen Limitationen dieser Publikation wurden aber selbst durch diesen Artikel die Schlussfolgerungen der DTU nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

Die „RDA Scientific Consultants GmbH“ hatte ein weiteres und deutlich umfangreicheres Gutachten (Orth, 2022) erstellt, das dem BfR ebenfalls übermittelt wurde und auf das im Folgenden eingegangen werden soll. In diesem Gutachten wird u. a. ausgeführt, dass in China eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI) für Matrin von 0,1 mg/kg KG und Tag festgelegt worden sein soll. Grundlage dieses Wertes war anscheinend eine Studie zur akuten Toxizität an Mäusen, in welcher der Wirkstoff subkutan verabreicht worden ist. Sollte dies tatsächlich der Fall sein, wäre dieser Grenzwert nicht nur aus Sicht der „RDA Scientific Consultants GmbH“, sondern auch aus Sicht des BfR für eine Risikobewertung als ungeeignet anzusehen. Allerdings liegen dem BfR diese Studie oder genauere Informationen hierzu nicht vor.

In diesem Gutachten wird mit Blick auf das gentoxische Potenzial von Matrin auf mehrere Studien verwiesen. In der Mehrzahl der verfügbaren Studien wurde allerdings die Gentoxizität von *Sophora*-Extrakten untersucht und nicht die von Matrin oder Oxymatrin. Hinweise auf eine gentoxische Aktivität ergeben sich dabei aus positiven Befunden im Ames-Test (im BfR nicht vorliegend, berichtet von Orth, 2022) sowie im *in vitro*-Chromosomenaberrationstest, während ein Mikrokernstest an Mäusen negativ gewesen sein soll, ohne dass allerdings eine Knochenmarksexposition nachgewiesen werden konnte (Che, 2015). Diese Studien waren aus Sicht des BfR und in Einklang mit den Leitlinien der EFSA nicht geeignet, das gentoxische Potenzial der Substanz Matrin abschließend zu beurteilen. Während bei positiven Befunden unklar bleibt, auf welche Inhaltsstoffe diese zurückgeführt werden können, lässt sich bei negativen Ergebnissen nicht ausschließen, dass die Sensitivität der Testsysteme aufgrund der Verdünnung der Einzelsubstanzen im Extrakt nicht ausreicht, um eine mögliche gentoxische Aktivität zu detektieren.

In einer weiteren Studie (Heo et al., 2021) wurde das gentoxische Potenzial u. a. auch mit der Reinsubstanz Matrin in einem *in vivo*-Comet-Assay untersucht, der laut Publikation gemäß OECD TG 489 durchgeführt wurde. Unter den gewählten Testbedingungen wurde hier keine gentoxische Aktivität beobachtet. Die Studie weist allerdings erhebliche Limitationen auf. So ist z. B. die Reinheit der Testsubstanz nicht berichtet. Zudem ist nicht klar, wie die getestete Maximaldosis bestimmt wurde, da die vorhergehende Studie zur Dosisfindung nicht näher beschrieben ist. Da bei den Tieren zudem keine klinischen Toxizitätszeichen beobachtet wurden, ist unklar, ob die Testsubstanz die untersuchten Zielgewebe (Leber und Blutzellen) überhaupt erreicht hat. Letzteres ist besonders relevant, da die Bioverfügbarkeit von Matrin gering sein soll.

Vor diesem Hintergrund wäre überdies eine Abklärung der lokalen Gentoxizität im Gastrointestinaltrakt (*site of first contact*) wünschenswert und entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie 489 parallel durchzuführen gewesen. Außerdem ist in den Behandlungsgruppen ein numerischer Anstieg von Strangbrüchen gegenüber der Negativkontrolle sowie eine Dosisabhängigkeit festzustellen¹. Die von den Autoren gewählte statistische Methode (Mehrvergleichsverfahren nach Duncan, Duncan's multiple comparison) entspricht nach Auffassung des BfR nicht den Vorgaben der OECD-Prüfrichtlinie 489 für einen gruppenweisen Vergleich mit der mitgeführten Kontrolle. Der in der Richtlinie geforderte Trend-Test fehlt ebenfalls. Einzeldaten für eine Nachauswertung stehen nicht zur Verfügung.

Es wird im Gutachten ferner darauf hingewiesen, dass von Matrin u. a. eine hepatotoxische Aktivität zumindest bei wiederholter Verabreichung auszugehen scheint. Da die „RDA Scientific Consultants GmbH“ ein gentoxisches Potenzial als widerlegt ansah, wurde im Gutachten (Orth, 2022) die Ableitung eines vorläufigen ADI vorgeschlagen. Die Grundlage dafür bildeten die Befunde aus einer subchronischen Studie mit einem *Sophora*-Extrakt mit bekanntem Gehalt an Matrin und Oxymatrin an Ratten. Darin wurde ein NOAEL von 10 mg Extrakt/kg KG identifiziert. Auf Grundlage dieses NOAEL wurde unter Berücksichtigung der bekannten Gehalte an Matrin (18,2 mg/g) und Oxymatrin (42,7 mg/g) im Extrakt unter Heranziehung eines Extrapolationsfaktors von 200 ein vorläufiger ADI (provisional ADI) von 0,91 µg/kg KG und Tag für Matrin und von 2,135 µg/kg KG und Tag für Oxymatrin abgeleitet.

Diese Ableitung ist für das BfR grundsätzlich nachvollziehbar. Aufgrund der Verwendung eines Extrakts ist die Belastbarkeit dieser ADI-Werte allerdings eingeschränkt. Insbesondere ist festzuhalten, dass ein komplexer Pflanzenextrakt geprüft wurde und nicht klar ist, ob die beobachteten toxikologischen Effekte u. a. auf die Leber tatsächlich auf Matrin / Oxymatrin zurückgeführt werden können. Zudem wäre der Wert für Matrin geringer und für Oxymatrin vergleichbar mit dem generischen TTC² für Stoffe der Cramer-Klasse III von 1,5 µg/kg KG/d (EFSA Scientific Committee, 2019). Da somit die vorliegenden tierexperimentellen Daten die ausreichende Schutzwirkung des TTC unterstützen, wird die Verwendung dieses Wertes bevorzugt.

3. 3. Einschätzung der neu vorliegenden Studien zur Genotoxizität

In einem ersten Schritt hatte das BfR zur Verbesserung der Datenbasis eine ergänzende Bewertung des gentoxischen Potentials von Matrin / Oxymatrin mit *in silico*, d. h. computerbasierten Vorhersagen auf Basis validierter kommerzieller und nicht-kommerzieller Modelle vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Fischer et al. (2023) beschrieben. Bei Anwendung der am BfR etablierten Kriterien zur Beurteilung der Konfidenz konnte jedoch keine ausreichende Zuverlässigkeit der Vorhersagen für diese spezifischen Stoffe attestiert werden. Die Notwendigkeit experimenteller Prüfungen wurde damit bestätigt.

¹ Der Anteil von DNA Bruchstücken stieg von $1,3 \pm 0,2$ % in der Kontrolle auf $2,7 \pm 0,8$ % / $4,5 \pm 0,4$ % / $4,2 \pm 0,3$ % in den Leberzellen der mit 50 / 100 / 200 mg/kg KG behandelten Tiere.

² TTC-Wert(e) = Threshold of toxicological concern. Generische, gesundheitsbasierte Referenzwerte, die auf Basis einer Datensammlung zu toxikologischen Eigenschaften mit statistischen Methoden ermittelt wurden. Der jeweils zutreffende TTC-Wert wird entsprechend der bekannten biologischen und physikochemischen Eigenschaften des betroffenen Stoffes ausgewählt.

Mit Schreiben vom 07.12.2022 sowie 02.05.2023 wurden dem BfR neue Studien für Matrin und Oxymatrin (Bacterial Reverse Mutation Assay gemäß OECD TG 471 und *In vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay gemäß OECD TG 487) zur Verfügung gestellt (Burns, K., Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with Matrine (ASB2022-20926); Burns, K., Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with Oxymatrine (ASB2022-20927); Donath, C., *In vitro* Mammalian Micronucleus Assay in Human Lymphocytes with Matrine (ASB2023-9643); Donath, C., *In vitro* Mammalian Micronucleus Assay in Human Lymphocytes with Oxymatrine (ASB2023-9644)). Die Auswertung aller vier, unter GLP-Bedingungen erfolgten Studien ergab keine relevanten Abweichungen von den zugrundeliegenden OECD TGs. Im Ergebnis waren alle vier Studien negativ.

In einem am BfR durchgeführten Ames-Test wurden ebenfalls keine Hinweise auf eine Mutagenität festgestellt, weder für Matrin noch für Oxymatrin, was die Ergebnisse von Burns (2022a, 2022b) unabhängig bestätigt (Fischer, B. et al., 2023). Ein vom BfR durchgeführter nicht-OECD konformer explorativer Mikrokerntest in V79-Zellen ergab für Oxymatrin negative und für Matrin regulatorisch uneindeutige Ergebnisse in Form einer leichten Mikrokern-erhöhung bei hohen Dosen in zytotoxisch stark vorgeschädigten Zellen.

Als Ergebnis einer abschließenden *weight-of-evidence*-Betrachtung wird die Existenz eines biologisch relevanten gentoxischen Potenzials für beide Substanzen daher gemäß dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik als unwahrscheinlich bewertet. Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Expertiseentwicklung wird sich das BfR weiterhin mit dieser Thematik beschäftigen.

3. 4. Toxikologische Bewertung der von Schultz et al. (2021) ermittelten Gehalte an Matrin und Oxymatrin in Süßholzwurzel bzw. -zubereitungen

Da für Matrin und Oxymatrin ein gentoxisches Potential aus Sicht des BfR auf Basis der nun vorliegenden Information als unwahrscheinlich angesehen werden kann, ist die Verwendung des TTC-Konzepts unter Zugrundelegung des TTC für toxische Stoffe (Cramer-Klasse III: 1,5 µg/kg Körpergewicht und Tag) als Entscheidungshilfe möglich.

Die auf Grundlage einer Studie zur akuten Toxizität an Mäusen mit subkutaner Gabe in China abgeleitete akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI) für Matrin von 0,1 mg/kg KG und Tag wird nicht als zuverlässig betrachtet (siehe oben). Eine akute Referenzdosis (ARfD) für Matrin und Oxymatrin ist nicht bekannt. Die im Gutachten von Orth (2022) angeführte subchronische Studie mit einem *Sophora*-Extrakt mit bekanntem Gehalt an Matrin und Oxymatrin in Ratten bestätigt die ausreichende Protektivität des TTC von 1,5 µg/kg KG/d für Stoffe der Cramer-Klasse III (ebenfalls siehe oben).

Dementsprechend kann für eine orientierende Einschätzung der berichteten analytischen Funde in Süßholzwurzeln und -extrakten (Schultz et al. (2021)) die sich daraus ergebende Verbraucherexposition geschätzt und mit dem TTC für toxische Stoffe (Cramer-Klasse III) von 1,5 µg/kg Körpergewicht und Tag verglichen (EFSA Scientific Committee, 2019) werden. Diese Schätzung kann als Grundlage für Entscheidungen des Risikomanagements genutzt werden. Das TTC-Konzept dient als Entscheidungshilfe, ob die Exposition gegenüber einer Substanz so niedrig ist, dass die Wahrscheinlichkeit nachteiliger Auswirkungen auf die Ge-

sundheit gering ist und keine weiteren Daten notwendig sind. Lediglich bei einer Überschreitung des TTC werden zwingend toxikologische Daten für eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos erforderlich (EFSA Scientific Committee, 2019).

3. 5. Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge (IESTI)

Das üblicherweise für eine Schätzung der Aufnahmemengen von Pflanzenschutzmittelrückständen verwendete deutsche NVS II-Modell³ sowie das EFSA PRIMo-Modell (Version 3.1)⁴ sind nicht ausreichend detailliert, um den Verzehr von Lakritz darzustellen. Daher wurde direkt auf Daten aus der Nationalen Verzehrstudie II (DISHES-Modul, Erwachsene) und der KiESEL-Studie (Kinder 3 - 4 Jahre) zurückgegriffen, die im Langzeitverzehr folgende Lakritzmengen enthalten:

Erwachsene (DISHES, 1012 Verzehrer)

Median	0,09 g/kg KG und Tag
P95	0,76 g/kg KG und Tag

Kinder (KiESEL, 8 Verzehrer)

Median	0,35 g/kg KG und Tag
Maximum	0,49 g/kg KG und Tag

Die Schätzung der Aufnahme erfolgte unter der Annahme, dass verzehrfertiges Lakritz mindestens 3 % Süßholzwurzel⁵ enthält. Ergänzend werden der Median (4,333 mg/kg), die mittlere Rückstandskonzentration von 7,195 mg/kg sowie das P95 von 21,93 mg/kg für „Extract, block“ (= Rohlakritz) als Gehaltsdaten angenommen (Schultz et al., 2021). Insgesamt ergibt sich für die Berechnung der Aufnahmemenge folgender Zusammenhang:

$$\text{Aufnahme } (\mu\text{g/kg KG und Tag}) = \text{Verzehrmenge } (\text{g/kg KG und Tag}) * \text{Konzentration } (\mu\text{g/g}) * 3 \%$$

Expositionsschätzung für Kinder auf Basis von KiESEL (8 Verzehrer)

Lebensmittel	Perzentil Verzehrsdaten	Verzehrmenge (g/kg KG und Tag)	Perzentil Gehaltsdaten	Gehalt ($\mu\text{g/g}$) ¹	Anteil Rohlakritz im Lebensmittel	Aufnahme ($\mu\text{g/kg KG}$)
Lakritz	Median	0,35	Median	4,333	3 %	0,0455
			Mittelwert	7,195		0,0756
			P95	21,93		0,230
Lakritz	Maximum	0,49	Median	4,333	3 %	0,064
			Mittelwert	7,195		0,106
			P95	21,93		0,322

¹ Basierend auf der ermittelten Konzentration in „Extract, block“ (= Rohlakritz)

³<http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr-berechnungsmodell-zur-aufnahme-von-pflanzenschutzmittel-rueckstaenden-nvs2.zip>

⁴https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/applications/EFSA_PRIMo_rev3.1.xlsm

⁵ <https://www.bdsi.de/warenkunde/bonbons-und-zuckerwaren/lakritzwaren/>

Expositionsschätzung für Erwachsene auf Basis der NVS II-Studie (DISHES, 1012 Verzehrer)

Lebensmittel	Perzentil Verzehrsdaten	Verzehrmenge (g/kg KG und Tag)	Perzentil Gehaltsdaten	Gehalt (µg/g) ¹	Anteil Rohlakritz im Lebensmittel	Aufnahme (µg/kg KG)
Lakritz	Median	0,09	Median	4,333	3 %	0,0117
			Mittelwert	7,195		0,0194
			P95	21,93		0,0592
Lakritz	Maximum	0,76	Median	4,333	3 %	0,099
			Mittelwert	7,195		0,164
			P95	21,93		0,500

¹ Basierend auf der ermittelten Konzentration in „Extract, block“ (= Rohlakritz)

Basierend auf dem mittleren Gehalt (Median, Mittelwert) sowie dem 95. Perzentil des gemessenen Matrin-Gehalts in Rohlakritz unterschreitet die Langzeit-Aufnahmemenge für alle Bevölkerungsgruppen den TTC für toxische Stoffe (Cramer-Klasse III) von 1,5 µg/kg KG/d.

Es wird darauf hingewiesen, dass für Kinder nur 8 Verzehrer im Rahmen der KiESEL-Studie erfasst wurden und somit die Langzeitaufnahme für diese Verbrauchergruppe mit hohen Unsicherheiten behaftet ist. Für Erwachsene basiert die Verzehrmenge auf 1012 Verzehrern und ist als robust einzuschätzen.

3. 6. Gesundheitliche Bewertung

Nach Vorlage neuer valider OECD-TG konformer Studien zur Bewertung des gentoxischen Potenzials von Matrin und Oxymatrin kann festgestellt werden, dass sich beide Stoffe zum gegenwärtigen Zeitpunkt als nicht gentoxisch erwiesen haben. Aufgrund von Datenlücken in der weiteren toxikologischen Datenbasis zu Matrin und Oxymatrin ist eine Ableitung stoffspezifischer gesundheitsbasierter Richtwerte (ADI, ARfD) derzeit nicht möglich. Für eine orientierende Einschätzung der berichteten analytischen Funde in Süßholzwurzeln und -extrakten wurde daher der TTC für toxische Stoffe (Cramer-Klasse III) von 0,0015 mg/kg KG und Tag herangezogen. Selbst bei Berücksichtigung hoher Matrin-Gehalte (95. Perzentil der in Rohlakritz gemessenen Gehalte) unterschreitet die Langzeit-Aufnahmemenge für alle Bevölkerungsgruppen diesen TTC. Die Wahrscheinlichkeit negativer Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bei Unterschreitung dieses Wertes ist daher als sehr niedrig anzusehen⁶. Im Rahmen seiner wissenschaftlichen Expertiseentwicklung wird sich das BfR aber weiterhin mit Matrin und Oxymatrin beschäftigen.

⁶ Weitere Informationen siehe auch: <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/threshold-toxicological-concern>

4 Referenzen

Che, J.-H.; Yun, J.-W.; Kim, Y.-S.; Kim, S.-Y.; You, J.-R.; Jang, J.-J.; Kim, H.C.; Kim, H. H. and Kang, B.-C. (2015): Genotoxicity and subchronic toxicity of *Sophorae radix* in rats: Hepatotoxic and genotoxic potential. Regul. Toxicol. Pharmacol., 71, 379-387.

DTU (2021): DTA notatvedr. Pesticiderne Matrine and Oxymatrine. 9 Nov 2021, DTU DOCX: 21/1038362. Unpublished.

EFSA (2019): Genotoxicity assessment of chemical mixtures. EFSA J., 17(1): 5519.

EFSA Scientific Committee (2019) Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal 2019;17(6):5708, 17 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>

Fischer BC, Musengi Y, König J, Sachse B, Hessel-Pras S, Schäfer B, Kneuer C, Herrmann K. Matrine and Oxymatrine: Evaluating the gene mutation potential using in silico tools and the bacterial reverse mutation assay (Ames test). Mutagenesis. 2023 Oct 25:gead032. doi: 10.1093/mutage/gead032.

Heo, S.; Lee, J.; Jeon, H.; Kim, M. and Chung, Y.-S. (2021): *In vivo* genotoxicity assessment of matrine and water extract of *Sophorae radix* using a Comet assay. J. Food Hyg. Saf., 36 (2), 118-123.

Orth, A.-M. (2022): Matrine in liquorice – Safety assessment. RDA Scientific Consultants GmbH, Munich, Germany. Unpublished.

Schultz, J.; Raters, M.; Wittig, M.; Christall, B. and Heckel, F. (2021): Analysis and occurrence of matrin in liquorice raw materials – Exclusion of its application as pesticide. Food Additives & Contaminants, Part A, 39(2), 351-361, <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.2005261>.

Burns, K., Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with Matrine, STUGC22AA1441-2, 24.11.2022, ASB2022-20926.

Burns, K., Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*) with Oxymatrine, STUGC22AA1440-2, 24.11.2022, ASB2022-20927.

Donath, C., *In vitro* Mammalian Micronucleus Assay in Human Lymphocytes with Matrine, STUGC22AA1440-3, 27.04.2023, ASB2023-9643.

Donath, C., *In vitro* Mammalian Micronucleus Assay in Human Lymphocytes with Oxymatrine, STUGC22AA1441-3, 27.04.2023, ASB2023-9644.

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.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



CC-BY-ND

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen