

Süßstoff Sucralose (Trichlorogalactosucrose -TGS)

Stellungnahme des BgVV vom 12.12.1994

Trichlorogalactosucrose (1,6-Dichlor-1,6-didesoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-desoxy- α -D-galactopyranosid) ist ein Halogendesoxyderivat der Saccharose ohne Nährwert. Der Süßstoff wurde in Großbritannien entwickelt. Durch Substitution von drei Hydroxylgruppen der Saccharose in den Positionen 4, 1' und 6' mit Chlor wird eine sehr hohe Süßkraft erreicht (ca. 600-650 mal süßer als Zucker). TGS zeichnet sich nach Herstellerangaben sowohl bei hohen Temperaturen als auch bei niedrigem pH-Wert durch eine relativ große Stabilität aus. Im Gegensatz zu anderen Süßstoffen eignet sich Sucralose daher auch zum Kochen oder Backen. In saurer Lösung hydrolysiert TGS langsam in seine zwei chlorierten Monosaccharide 4-Chlorgalactose (4-CG) und 1,6-Dichlorfructose (1,6-DCF). Dieser Prozess wird durch Temperatur und pH beeinflusst.

Trichlorogalactosucrose ist in zahlreichen Studien auf technologische Eigenschaften und vor allem auf gesundheitliche Unbedenklichkeit geprüft worden. Die toxikologischen Untersuchungen umfassen u.a. Pharmakokinetik an Ratte, Hund und Mensch, Kurzzeittoxizität an Ratte und Hund, mögliche Mutagenität, Teratogenität, Reproduktionseffekte und chronische Toxizität/Carcinogenität an Ratte und Maus sowie Studien zur Neurotoxizität an Maus und Affe und klinische Studien am Menschen. Außerdem wurden Untersuchungen mit den Hydrolyseprodukten von TGS durchgeführt, die Prüfungen auf den Metabolismus, auf subchronische Effekte bei Ratte und Hund, Mutagenität, Teratogenität, Reproduktionstoxizität und Carcinogenität einschlossen. Darüberhinaus wurden eine Reihe von Studien zum Umweltverhalten vorgenommen sowie ergänzende Untersuchungen zur Palatabilität und Immunotoxizität. Die uns vorgelegten Unterlagen sind in der Anlage aufgeführt.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich folgendes toxikologische Profil: TGS zeichnet sich durch eine geringe Toxizität aus. Der Süßstoff wird nach oraler Aufnahme in vergleichsweise geringem Umfang resorbiert und nahezu unverändert mit Harn und Faeces wieder ausgeschieden. In umfangreiche Studien wurden TGS und seine Hydrolyseprodukte auf teratogene, mutagene und carcinogene Wirkung untersucht. Aus den Ergebnissen haben sich keine Bedenken für den Menschen ergeben.

In den Rattenstudien wurden verminderte Thymus-, Milz- und Körpergewichte festgestellt, die wohl nicht nur auf mangelnde Palatabilität zurückgeführt werden können. Demzufolge wurden bei der ersten Beurteilung durch den wissenschaftlichen Lebensmittelausschuß der Europäischen Union (SCF) ergänzende Immunotoxizitätstests inklusive ausreichender Histopathologie der Organe des Immunsystems gefordert.

II.

Bei der Prüfung des Stoffes aufgrund vorliegender Studien hat sich das BgVV hauptsächlich auf folgende Aspekte konzentriert:

1. Einschätzung möglicher Risiken von Sucralose als chlorhaltige Verbindung
2. Genotoxizität von Sucralose bzw. ihren Spaltprodukten
3. Fragen der Adaptation menschlicher Darmflora
4. Ernährungsmedizinische Aspekte
5. Neuere Studien

1. Einschätzung möglicher Risiken von Sucralose als chlorhaltige Verbindung

Die toxikologische Bewertung dieses neuen Süßstoffs erfordert auch deshalb besondere Aufmerksamkeit, weil es sich um eine chlorierte Verbindung handelt. Strukturähnliche Verbindungen sind in der Vergangenheit durch Antifertilitätswirkung aufgefallen und wegen neurotoxischer Wirkungen nicht weiter entwickelt worden. Deshalb ist vor allem der Metabolismus von TGS und seinen Hydrolyseprodukten sehr wichtig. Hierzu wurden Untersuchungen mit ³⁶Cl- und ¹⁴C-markierten Substanzen durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, daß es bei Ratten in geringem Umfang zur Dechlorierung von TGS und in größerem Ausmaß zur Dechlorierung seiner Spaltprodukte kommt. Nach Gabe von 1,6-Dichlorfructose werden z.B. bis zu 30% der Dosis als Glutathionaddukt der toxikologisch besonders relevanten 6-Chlorfructose im Harn ausgeschieden.

Zwar wurde in entsprechenden Untersuchungen an Menschen keine 6-Chlorfructose im Harn gefunden. Andererseits wurde TGS aber nur 8 Probanden verabreicht, wobei nur Harn von zwei Personen chromatographisch mit HPLC untersucht wurde, die vergleichsweise viel Radioaktivität mit dem Harn ausgeschieden hatten. Auch wurde bisher nur ungenügend geprüft, inwieweit durch längerfristige TGS-Aufnahme beim Menschen adaptative Prozesse im Gastrointestinaltrakt eine Spaltung zu toxikologisch relevanten TGS-Metaboliten auslösen können.

Die bei extremen Lagerungsbedingungen von TGS-gesüßten Lebensmitteln durch saure Hydrolyse entstehende Menge an 6-Chlorfructose ist zu vernachlässigen.

Was die Einschätzung möglicher Umwelt-Risiken von TGS und ihrer Spaltprodukte im Hinblick auf ihren Chlorgehalt bei der Verbrennung angeht, ist folgendes zu sagen:

Sucralose ist ein Derivat des Disaccharids Saccharose: an der Furanose sind die beiden primären OH-Gruppen durch Chlor ersetzt und an der Pyranose ist die in 4-Stellung vorhandene sekundäre OH-Gruppe - bei Änderung der Stereochemie des Ringes - durch Chlor ersetzt worden. Es befinden sich also 3 Chloratome im Molekül. Bei der Verbrennung von Klärschlamm können aus chlorhaltigen Verbindungen - wie bei jeder Verbrennung - Dioxine entstehen. Ob Sucralose bzw. ihre Abbauprodukte hierzu einen relevanten Beitrag leisten, läßt sich ohne Kenntnis der geplanten Produktionsmenge nicht beurteilen. Das BgVV vermutet jedoch, daß ihr Chloreintrag in Klärschlamm im Hinblick auf die Dioxinbildung zu vernachlässigen ist. Im übrigen sind in der Klärschlammverordnung für Dioxine Grenzwerte angegeben, bei deren Überschreitung eine landwirtschaftliche Nutzung untersagt ist.

2. Genotoxizität von Sucralose bzw. ihren Spaltprodukten

Sucralose und seine beiden Hydrolyseprodukte 1,6-Dichlorfructose(1,6-DCF) und 4-Chlorgalactose(4-CG) sind insgesamt gesehen ausreichend hinsichtlich genotoxischer Eigenschaften geprüft, auch wenn einzelne Studien heutigen methodischen Anforderungen nicht ganz standhalten.

Mit Sucralose wurden in vitro im Chromosomenaberrationstest (ohne S9-Mix) sowie im Maus-Lymphoma-Genmutationstest (mit und ohne S9-Mix) schwach positive Befunde ermittelt. Negative Befunde wurden mit Sucralose im Ames-Test (mit und ohne S9-Mix) sowie in vivo im Chromosomenaberrationstest an der Ratte, im Mikrokerntest an der Maus und im Dominant-Letal-Test an der Maus festgestellt.

1,6-Dichlorfructose führte im Ames-Test mit dem *Salmonella*-Stamm TA1535 (mit und ohne S9-Mix) zu positiven und mit den anderen Stämmen zu negativen Befunden. Im Maus-Lymphoma-Genmutationstest traten mit 1,6-Dichlorfructose positive Befunde in Gegenwart von S9-Mix nur bei hohen Konzentrationen auf, die auch stark toxisch waren. Ohne S9-Mix wurden auch im mittleren Konzentrationsbereich positive Befunde beobachtet, die aber immer noch von moderaten

toxischen Effekten begleitet waren. Negative Befunde ergaben sich mit 1,6-Dichlorfructose in vitro im Chromosomenaberrationstest (mit und ohne S9-Mix) und im UDS-Test an primären Ratten-Hepatozyten sowie in vivo im Chromosomenaberrationstest an der Ratte, im Mikrokerntest an der Maus, im SCE-Test an der Maus und im Letalfaktorentest an *Drosophila*.

Mit 4-Chlorgalactose wurden im Ames-Test, im In-vitro-Chromosomenaberrationstest und im Maus-Lymphoma-Genmutationstest (jeweils mit und ohne S9-Mix) sowie in vivo im Chromosomenaberrationstest an der Ratte negative Befunde erzielt.

Nach Meinung des BgVV besitzen bei der Beurteilung der Gesamtdatenlage die positiven Befunde, die mit Sucralose und 1,6-Dichlorfructose ermittelt wurden, geringere Aussagekraft bzw. Relevanz als die negativen Befunde:

- Die schwach positiven Befunde des Chromosomenaberrationstests haben nur wenig Aussagekraft, weil der Test nur ohne S9-Mix durchgeführt wurde und die Ergebnisse deshalb nicht klar interpretierbar sind.
- Im Maus-Lymphoma-Test wurde in Anwesenheit von S9-Mix eine Verdoppelung der Mutationsrate nur mit Konzentrationen erreicht, die auch zu zytotoxischen Effekten führten. Solchen Testergebnissen ist keine Relevanz beizumessen. Bei Abwesenheit von S9-Mix waren - insbesondere für 1,6-Dichlorfructose - die Effekte stärker als in Gegenwart von S9-Mix und nicht an drastische Toxizität gebunden. In Abwägung mit den mit 1,6-Dichlorfructose erzielten negativen In-vivo-Tests (bei Unterstellung einer guten systemischen Verfügbarkeit insbesondere Chromosomenaberrations- und Mikrokerntest am Knochenmark) und dem negativen UDS-Test an primären Rattenhepatozyten ist den positiven Befunden, die im Maus-Lymphoma-Test ohne S9-Mix beobachtet wurden, keine wesentliche Bedeutung beizumessen.
- Dem mit 1,6-Dichlorfructose erhaltenen positiven Ames-Test-Ergebnis kommt aufgrund des Charakters des Testsystems und angesichts der negativen Befunde, die mit relevanteren Testsystemen in vivo ermittelt wurden, keine entscheidende Bedeutung zu.

Insgesamt gesehen erscheint eine mutagene Wirkung von Sucralose für den Menschen hinreichend ausgeschlossen und eine weitere Genotoxizitätsprüfung zur Zeit nicht erforderlich.

3. Fragen der Adaptation menschlicher Darmflora

Die vorliegenden Untersuchungen mit TGS am Menschen lassen nicht in ausreichendem Maße abschätzen, ob es nach längerfristiger Aufnahme dieses Süßstoffes zur Adaptation der menschlichen Darmflora kommen kann und möglicherweise toxikologisch bedeutsame Metaboliten wie z.B. 6-Chlorfructose zur Aufnahme gelangen könnten.

Die Untersuchungen zur Pharmakokinetik beschränken sich auf Studien, die zur Frage der Adaptation nur unzureichende Informationen liefern. Nach einmaliger Gabe von ¹⁴C-TGS an wenige Probanden (Index No 128) wurden keine toxikologisch relevanten Metaboliten im Harn gefunden (Index No 138). Bei dem mengenmäßig bedeutsamsten handelte es sich offensichtlich um TGS-Glucuronid (Index No 145).

In einer Toleranzstudie an 4 männlichen und 4 weiblichen Probanden wurde TGS in ansteigender Dosis von 0; 1; 2,5; 5 und 10mg/kg in 48 Stunden-Intervallen gegeben. Zum Zeitpunkt 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8 und 12 Stunden nach Gabe der höchsten Dosis wurden Blutproben gezogen und der TGS-Spiegel bestimmt. Es zeigten sich beträchtliche interindividuelle Schwankungen (Index No 047).

Im Rahmen einer weiteren Toleranzstudie, die über 13 Wochen lief, ist in der 12. Woche bei 10 Probanden über 5 Tage jeweils vor und zwei Stunden nach oraler Gabe von 250mg TGS der Blutspiegel bestimmt worden. Über diesen Zeitraum stieg im Rahmen der individuellen Schwankungen der Blutspiegel jeweils nach TGS-Gabe an und hatte nach 24 Stunden den Ausgangswert wieder erreicht. Nach TGS-Abbauprodukten wurde im Rahmen dieser Studie jedoch nicht gesucht (Index No 048).

Mikrobiologische oder enzymdiagnostische Untersuchungen mit menschlichem Darminhalt bzw. Faeces wurden nicht durchgeführt. Die von den Antragstellern beigebrachten Untersuchungen zur Stabilität von TGS gegenüber verschiedenen Glykolasen mikrobiellen, pflanzlichen oder mammalen Ursprungs (Index No 086, 104) sind nicht auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar. Auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Darmflora-Metabolismus-Studien am Nager auf den Menschen ist nicht gegeben (Rowland et al., Xenobiotica 16, 1986, 519-523). Demnach sind die vorliegenden Untersuchungen nicht geeignet, pharmakokinetische Anhaltspunkte für eine mögliche Adaptation der Darmflora des Menschen zu liefern. Hierfür müßten bei mehrfacher Applikation über einen mehrwöchigen Zeitraum nicht nur der TGS-Spiegel im Blutplasma, sondern auch die Bildung von möglichen Metaboliten an mehreren Zeitpunkten (zumindest am Beginn und am Ende der Applikationszeit) untersucht werden.

4. Ernährungsmedizinische Aspekte

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde bei jeweils 13 Insulin-abhängigen Diabetes Mellitus Patienten und nicht-Insulin-abhängigen Diabetes Mellitus Patienten nach oraler einmaliger Gabe von TGS kein Einfluß auf die Kurzzeit-Kontrolle des Blutglukosespiegels beobachtet (Index No 156). Die Berichte über eine entsprechende Studie über den Zeitraum von 6 Monaten (Index No. 157) sind bisher nicht vorgelegt worden.

TGS wird von den zehn wichtigsten Bakterien der Mundflora und der Zahnplaques nicht retiniert und nicht verstoffwechselt. In einer Untersuchung wurde bei 10 Versuchspersonen der Einfluß einer wässrigen TGS-Lösung auf den pH-Wert in Zahnplaques untersucht. Es zeigte sich, daß der pH-Abfall nach der TGS-Applikation signifikant geringer ausfiel, als nach einer Saccharose-applikation mit vergleichbarem Süßungsgrad (Index No. 158/159). TGS kann aufgrund dieser Untersuchungen als *nicht- kariogen* eingestuft werden.

5. Neuere Studien

In den neueren Untersuchungen, die noch nicht von den internationalen Expertengremien wie JECFA oder SCF bewertet wurden, ging es um Untersuchungen zur Palatabilität von TGS bei der Ratte als mögliche Erklärung für die in früheren Fütterungsversuchen beobachteten immunotoxischen Effekte. [Anmerkung BgVV Mai 2001:] Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Stellungnahme lagen diese Bewertungen noch nicht vor. Sie sind jetzt publiziert unter: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out68_en.pdf

So wurde der Futtermittelaufnahme bestimmt (Index No. 154) sowie in einem paired feeding Ansatz festgestellt, daß die geringere Körpergewichtsentwicklung der TGS-Tiere hauptsächlich durch verringerte Nahrungsaufnahme bedingt ist und zu einem gewissen Prozentsatz auch als physiologische Respons zur hohen Konzentration unverdaulichen TGS's im Intestinaltrakt zu verstehen ist (Index No. 160). Wird TGS mit der Schlundsonde bei gleichzeitiger ad libitum Fütterung verabfolgt, besteht in der Nahrungsaufnahme gegenüber den Kontrolltieren kein Unterschied. Allerdings wird dosisabhängig vermehrt Trinkwasser aufgenommen, außerdem bedingt TGS eine Caecumvergrößerung und erhöhtes Caecumgewicht sowie in der höchsten Dosis von 3.000mgTGS/kg ein erhöhtes relatives Nierengewicht (Index No.161).

Des Weiteren wurde vergleichend bei der Ratte die Pharmakokinetik von TGS nach Gabe mit der Schlundsonde (1. und 28. Tag) bzw. mit dem Futter (7. und 28. Tag) untersucht. Die TGS-Blutspiegel nach Sondierung von 1.333 mg TGS/kg/Tag oder 4.000 mg TGS/kg/Tag waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten höher als nach Gabe von Futter mit 1% oder 3% TGS. Die Werte nach vier Wochen waren insgesamt erniedrigt, vor allem bei den Tieren, die TGS mit dem Futter erhalten hatten. Es kam also nicht zu einer Akkumulation im Blut. Darauf, daß diese Verringerung des Blutspiegels Ausdruck einer gewissen Adaptation sein könnte, gehen die Untersucher nicht ein (Index No 163).

Ergänzende pharmakokinetische Untersuchungen wurden an trächtigen Ratten und Kaninchen durchgeführt, da in einer früheren Studie an Kaninchen bei einer Dosierung von 700 mg TGS/kg maternaltoxische Effekte beobachtet wurden. Es konnte gezeigt werden, daß 350 mg TGS/kg beim Kaninchen keine embryolethalen, teratologischen oder maternaltoxischen Effekte auslösten. Diese Dosis führte beim Kaninchen zu ähnlichen Blutspiegeln wie 2.000 mg TGS/kg bei der trächtigen Ratte. Die Verhinderung von Koprophagie, soweit überhaupt möglich, hatte keinen Einfluß auf die TGS-Blutspiegel bei Ratte und Kaninchen (Index No 164).

Zur Prüfung auf immunotoxische Eigenschaften von TGS wurde ein 28-Tage-Versuch mit Gruppen von 13 Sprague Dawley Ratten/Geschlecht und Dosis durchgeführt. Dabei wurde die Prüfsubstanz mit der Schlundsonde (0/ 750/1.500/3.000 mg/kg KG) oder mit dem Futter (0/3.000 mg/kg KG) ad libitum bzw. auf 90% der ad libitum Menge reduziert verabfolgt. TGS hatte in dieser Untersuchung keinen Einfluß auf Immunglobulingehalte des Serums, Lymphozytenmuster, natural killer Aktivität von Milzzellen, Knochenmarkzellen, sowie die Morphologie des Lymphsystems. Pathologische oder funktionell immunotoxische Effekte blieben dementsprechend aus (Index No. 162).

Wie eingangs erwähnt, ist dieser Süßstoff verglichen mit bereits zugelassenen Süßstoffen sehr eingehend untersucht worden. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien ist vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives für TGS ein ADI von 0 - 15 mg/kg Körpergewicht abgeleitet worden. Daraufhin wurde TGS bereits in Kanada, Australien und Rußland zugelassen. Dagegen haben andere Gremien und Institutionen die Beratung zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Stellungnahme (Dez. 1994) noch nicht abgeschlossen:

Nach Einschätzung des BgVV haben die durchgeführten Untersuchungen keine Anhaltspunkte für Bedenken erbracht. Noch nicht abgeklärte Fragen sind inzwischen teilweise durch ergänzende Untersuchungen beantwortet worden. Wünschenswert wäre allerdings aus unserer Sicht, wenn zum Metabolismus und zur möglichen Adaptation der Darmflora beim Menschen aussagekräftigere Untersuchungen durchgeführt würden.

[Nachtrag des BgVV vom 30. Mai 2001:]

Die beim Verfassen dieser Stellungnahme noch bestehenden offenen Fragen sind inzwischen weitgehend geklärt und die Bewertungen vorgenommen worden. Der SCF hat auf seinem 122. Meeting am 6.-7. September 2000 beschlossen, dass Sucralose als Süßstoff akzeptabel ist und ein ADI-Wert von 0-15 mg/kg Körpergewicht aufgestellt werden konnte (Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose (Adopted by the SCF on 7 September 2000, veröffentlicht unter http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out68_en.pdf).