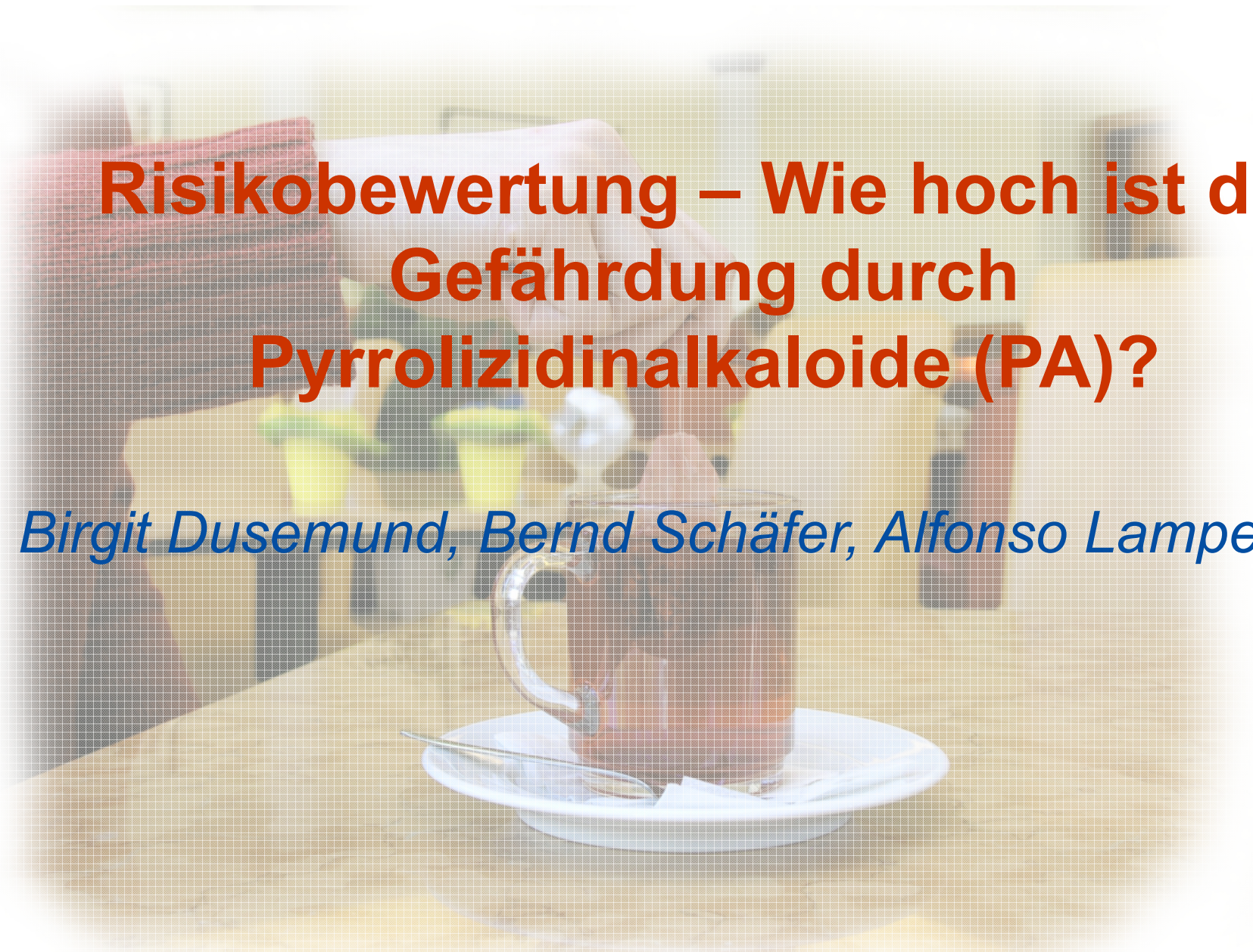


Risikobewertung – Wie hoch ist die Gefährdung durch Pyrrolizidinalkaloide (PA)?

Birgit Dusemund, Bernd Schäfer, Alfonso Lampen



Was sind Pyrrolizidinalkaloide ?

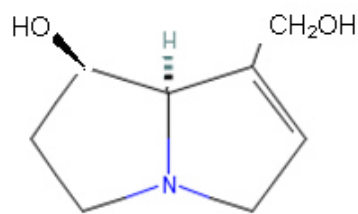
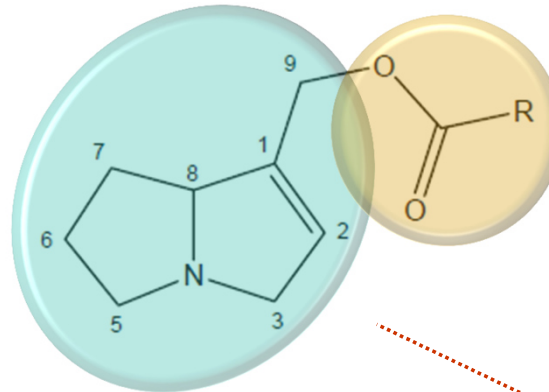
Ester aus Necinbasen und Necinsäuren

Necinbasen:

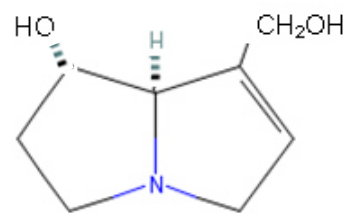
- bizyclische Base mit Pyrrolizidin als Strukturbestandteil
- können am C-7 eine weitere OH-Gruppe tragen

Necinsäuren:

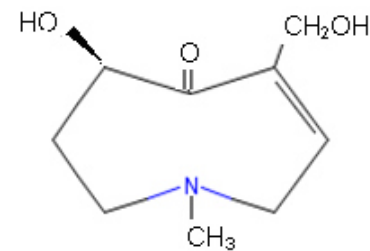
- Mono- oder Dicarbonsäure



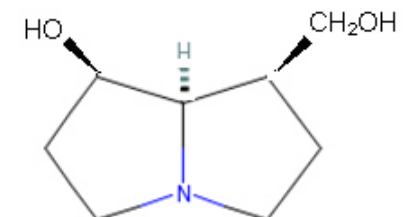
Retronecin



Heliotridin

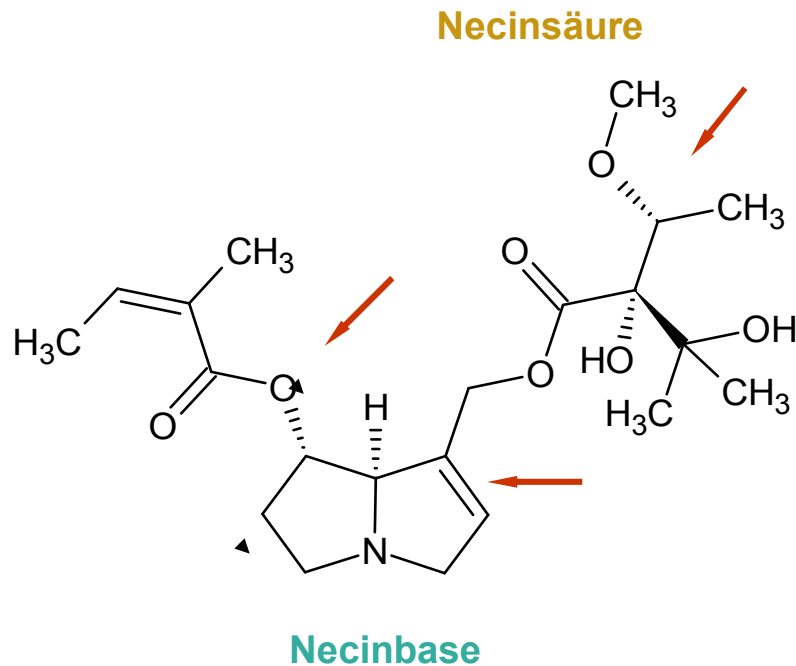


Otonecin



Platynecin

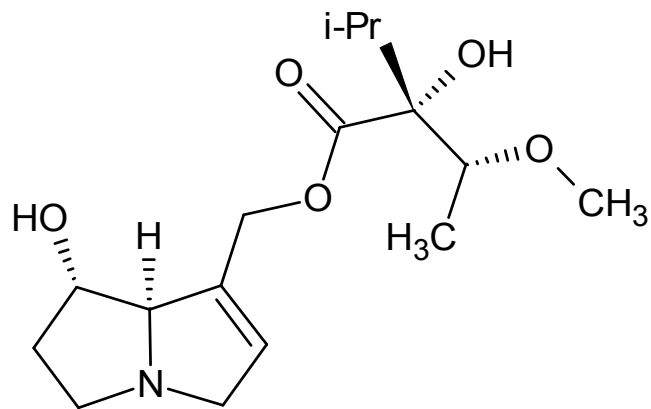
Strukturelle Voraussetzungen für die Toxizität



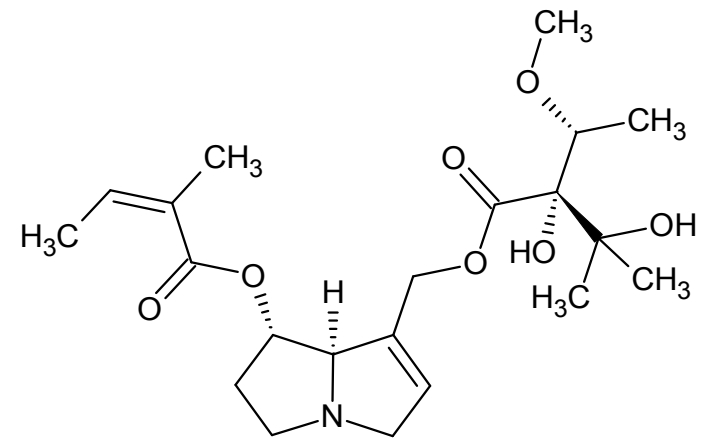
- Doppelbindung in 1,2-Position des Pyrrolizidin (Retronecin-, Heliotridin-, Otonecintyp)
- Veresterung der OH-Gruppe an C9 oder ggf. C7
Potenz: Monoester < C1/C7 Diester < C1/C7 zyklische Diester
- Necinsäure mit verzweigter Kette

☞ Für die toxikologischen Effekte relevant sind 1,2-Dehydropyrrolizidin-Alkaloide (PA)

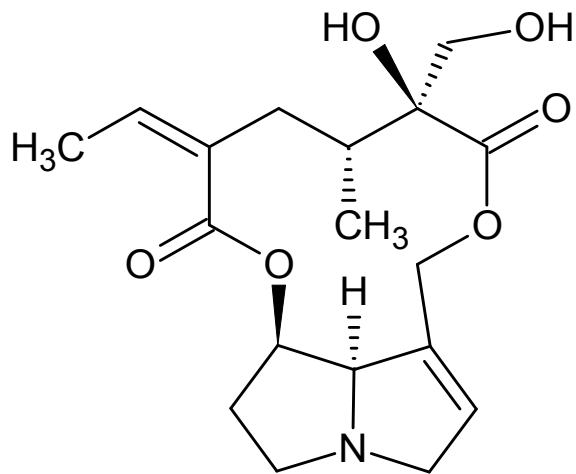
Beispiele für 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA)



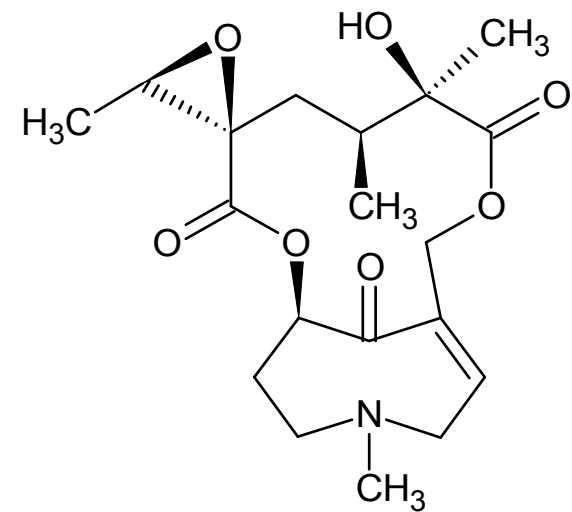
Heliotrin (Heliotridintyp)



Lasiocarpin (Heliotridintyp)



Retrorsin (Retronecintyp)



Petasitenin (Otonecintyp)

Pyrrolizidinalkaloid-Bildung in Pflanzen

Verbreitung

- > 660 Pyrrolizidinalkaloide bekannt
- in ca. 350 Pflanzenspezies nachgewiesen (geschätztes Vorkommen: über 6000 Pflanzenspezies) gebildet
- über die systematische Verbreitung in Pflanzenspezies ist wenig bekannt, vornehmlich in:

Asteraceae

Boraginaceae

Fabaceae

👉 Vorkommen in Pflanzen als Gemisch freier Alkaloide und ihrer N-Oxide

PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln



- Tees und Kräutertees
- Salate und Gemüse
- Gewürze/Kräuter, Kräuterpäparate (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)
- Getreide
- Honig und Pollenprodukte
- Fleisch und Milch
- Eier

Toxikologische Daten zu PA - Überblick

- ADME:

schnell aus GIT resorbiert, in Leber **aktiviert**, vorwiegend renal ausgeschieden, **milch- und placentagängig**

- Akute und chronische Toxizität:

hepatotoxisch (Venoocclusive Disease, VOD) und **pneumotoxisch**

- Embryotoxizität:

- **teratogene** und **fetotoxische** Effekte bei Nagern und Nutztvieh nach hohen Dosen
- **2 Fälle v. tödlicher VOD bei Neugeborenen** n. Konsum PA-haltiger Kräuterzubereitungen i. d. Schwangerschaft

- Gentoxizität:

Genmutationen, Chromosomenaberrationen, **DNA-Addukten**, **DNA-Cross-links** und **DNA-Protein-Crosslinks**

- Kanzerogenität:

z.B. bei Ratten **Lebertumore** (Leberadenome, hepatozelluläre Karzinome, hepatische Haemangiosarkome, Gallengangskarzinome), **Lungen-, Harnblasen-, Nieren- Pankreas- und Uteruskarzinome**, Tumore des GIT, Leukämie.

Hepatotoxizität bei Mensch und Tier

Akute Intoxikation mit hohen Dosen

- Leberkapselschmerzen
- Aszites infolge des Verschlusses von Lebervenen
- Hepatomegalie
- haemorrhagische Lebernekrose
- hohe Mortalitätsrate,
bei Überlebenden: Progression zu subakuten o.
chronischen Stadien oder Remission

Subakute/subchronische Intoxikation mit moderaten Dosen

- Venookklusive Erkrankung der Leber (VOD),
Verminderung der Leberdurchblutung, Nekrose, Fibrose und eventuell Zirrhose
- Remission einer VOD möglich

Chronische Aufnahme niedriger Dosen

- Leberzirrhose
- bei Tieren typische Bildung vergrößerter Hepatozyten (antimitotischer Effekt)
- Krebs

Mögliche Wirkungsverstärkungen

- durch Co-Exposition mit hepatotoxischen Stoffen
(bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe, Aflatoxine, Kupfer, Barbiturate)
- virale Infektionen

Endemische Lebererkrankung beim Menschen

Lebererkrankungen mit zahlreichen Todesfällen

- seit 1918 bekannt
- aus Südafrika, Pakistan, Indien und Afghanistan nach Verzehr von mit Samen von *Heliotropium*-, *Senecio*- oder *Crotalaria*-Arten kontaminiertem Getreide
- Intoxikationen treten auch heute noch außerhalb Europas auf, wobei die resultierende VOD als charakteristisch für PA-Vergiftungen gilt (WHO, 1988)
- Ungenügende epidemiologische Daten, um Aussagen zu möglicherweise erhöhten Krebsinzidenzen bei Menschen in Regionen mit endemischen Auftreten der Erkrankung treffen zu können



Erkrankungen

- z.B. „Walking disease“ (USA)
- „Winton disease“ (Neuseeland)
- „Schweinsberger Krankheit“ (Deutschland)

Vorkommen

- Pferde und Kühe sind besonders betroffen
- aber auch: Schafe, Ziege, Schweine und Geflügel

Klinische Symptome

- primäre unspezifische Symptome
- später: akutes Leberversagen
- akute Form mit hoher Mortalität, wobei der Tod innerhalb von 2 Wochen bis mehreren Monaten nach Exposition eintritt

Klassifizierung durch IARC

PA	Vorkommen	Evaluation*	Evidenz**		
			Mensch	Tier	Gesamt
Isatidin	<i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (oral: Lebertumouren)	ND	L	3
Lasiocarpin	<i>Heliotropium</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Monocrotalin	<i>Crotalaria</i> Sp.	kanzerogen (oral Ratte: Lebertumoren)	ND	S	2B
Retrorsin	<i>Senecio vulgaris</i> L. <i>S. jacobaea</i> L.	kanzerogen (oral Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	L	3
Riddelliin	<i>Senecio vulgaris</i> L.	kanzerogen (oral Maus/Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Senkirkin	<i>Tussilago farfara</i> L. <i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Leberzellaenome; <i>T. farfara</i> , oral Ratte: hepatische haemangioendotheliale Sarkome)	ND	L	3

* IARC Vol.10 (1976), Vol. 31 (1983) und Vol. 82 (2002)

** IARC Suppl. 7 (1987); vol. 82 (2002)

ND no adequate data; L = limited evidence; S = sufficient evidence

IARC classification: (2B) = possible carcinogenic to humans; (3) = not classifiable as to its carcinogenicity to humans

Bewertung von akuten Wirkungen durch PA-Aufnahmen

1. Humandaten*

zwei Vergiftungsfälle bei Kindern, denen *Senecio longilobus* als Kräutertee verabreicht worden war

2 Monate alter Junge:

geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage

6 Monate altes Mädchen:

geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage

Schlußfolgerung

Die geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung mit Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile hatte

- in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage bei dem 2 Monate alten Jungen zum Tode geführt
- in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage bei dem 6 Monate alten Mädchen nach Aszites und Pleuraerguss nach 2 Monaten eine Leberfibrose verursacht, die nach 6 Monaten in eine Leberzirrhose übergegangen war.

* Huxtable et al., 1980; Fox et al., 1978; Stillman et al., 1977

Bewertung von Aufnahmemengen basierend auf Ergebnissen relevanter Langzeitstudien

Hepatotoxizität (non-cancer effects):

Ratten erhielten für 105 Wochen Riddelliin per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche. Bei 0,033 mg /kg KG/d vergrößerte Hepatozyten. **NOAEL: 0,01 mg /kg KG/d** (NTP, 2003).

→ Bei Anwendung eines **Unsicherheitsfaktors von 100** ergibt sich, dass **nicht-neoplastische Veränderungen** unterhalb von Aufnahmen von **0,1 µg PA/kg KG/d** nicht zu erwarten sind → **HBGV (Health Based Guidance Value) = 0,1 µg PA/kg KG/Tag**

Kanzerogenität:

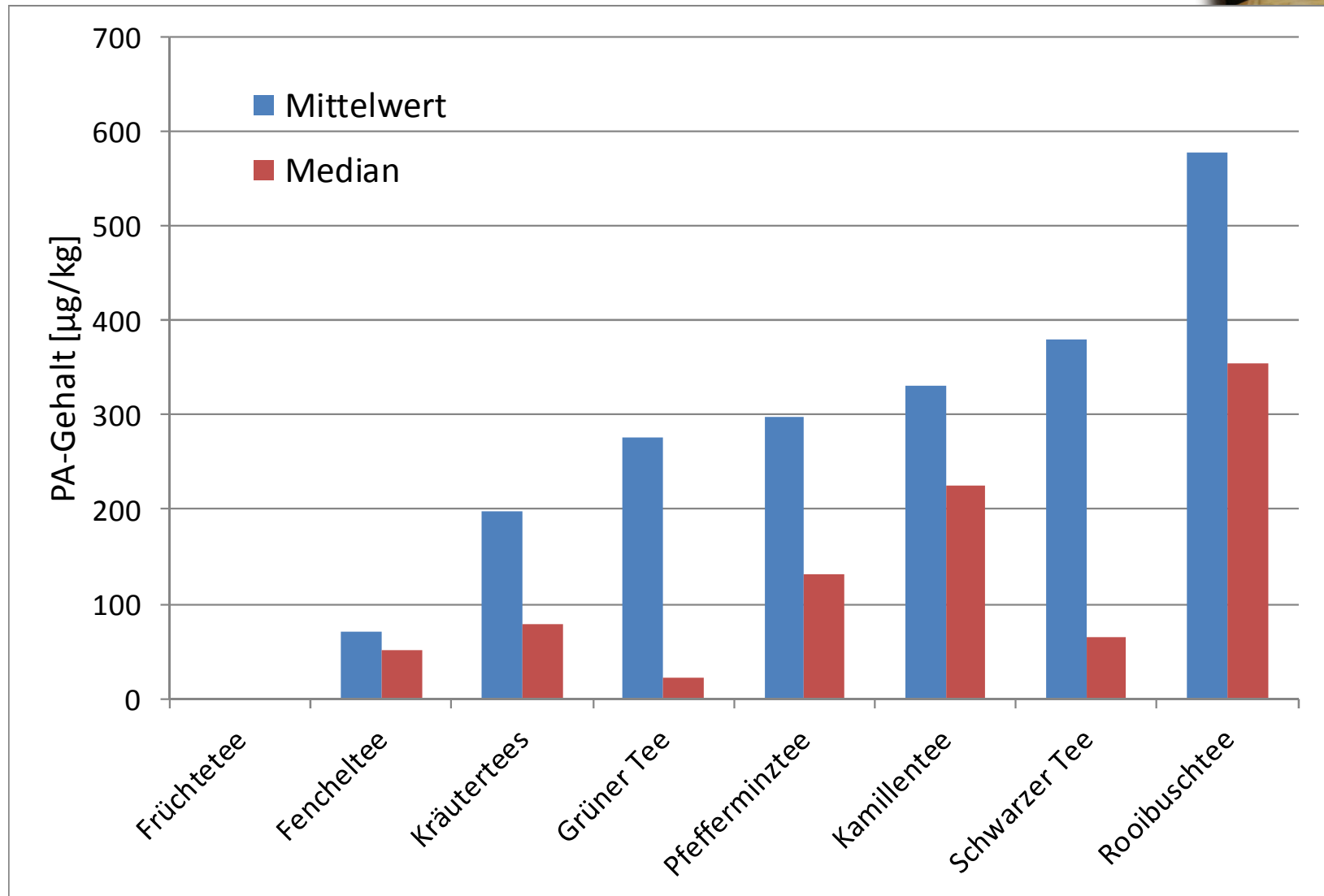
Ratten war mit dem Futter über 104 Wochen Lasiocarpin in Dosierungen von 0,35, 0,75 und 1,5 mg/kg KG/Tag verabreicht worden. Dosisabhängige Entstehung von Leberangiosarkomen. **BMDL₁₀: 0,073 mg /kg KG/d** (NTP, 1978)¹.

→ Wird gemäß den EFSA-Richtlinien² ein **Margin of Exposure (MOE) von 10 000** angewandt, ergibt sich, dass Dosen von **0,007 µg PA/kg KG/Tag** in Bezug auf **Krebsrisiken** wenig bedenklich sind.

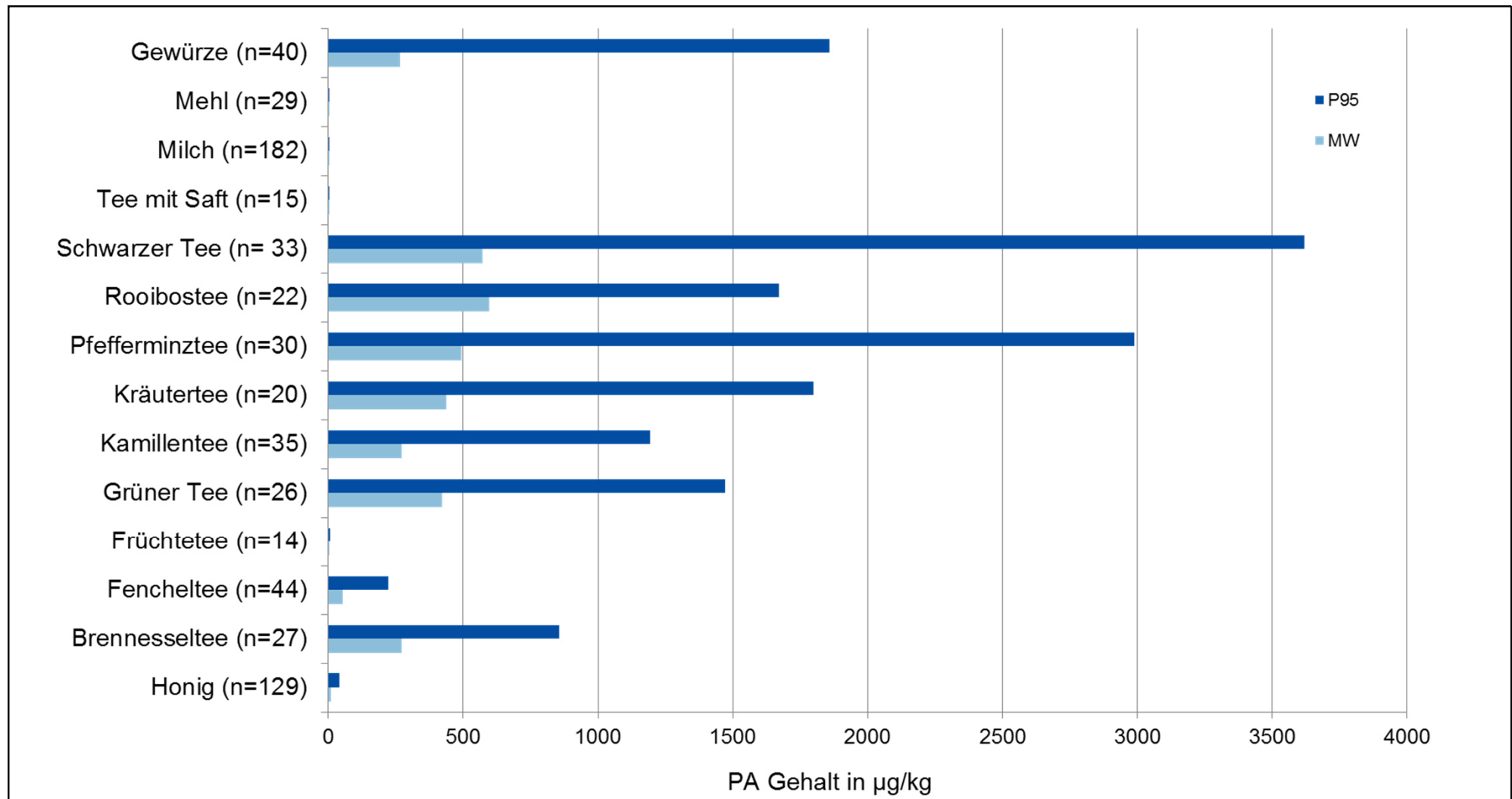
¹BMDL 10 (benchmark dose lower confidence limit 10%): Schätzwert der niedrigsten Dosis, die mit 95%iger Sicherheit eine Krebsinzidenz von nicht mehr als 10% verursacht.

²EFSA; 2005. Gutachten des Wissenschaftlichen Ausschusses auf Ersuchen der EFSA in Bezug auf einen harmonisierten Ansatz für die Risikobewertung von Substanzen mit genotoxischen und karzinogenen Eigenschaften. The EFSA Journal 282, 1-30.

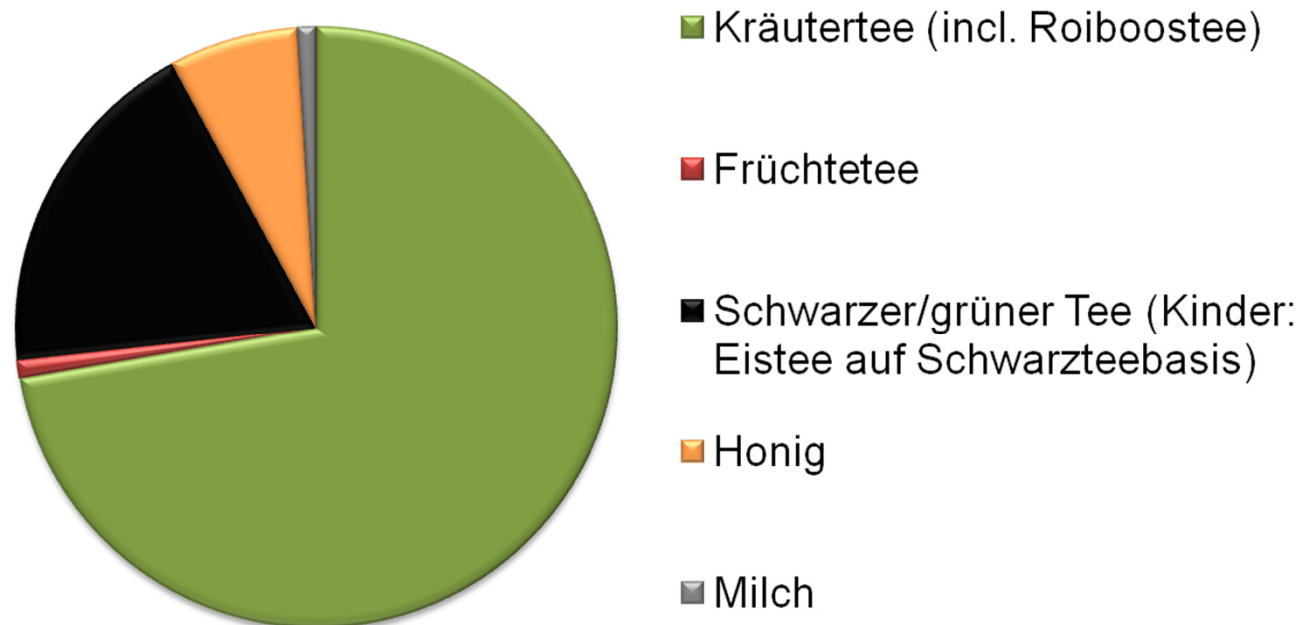
Übersicht über PA-Gehalte in Kräutertees und Tees (400 Proben/17 PA)



Schätzung der Exposition: PA-Gehalte in untersuchten Lebensmitteln



Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Kinder*

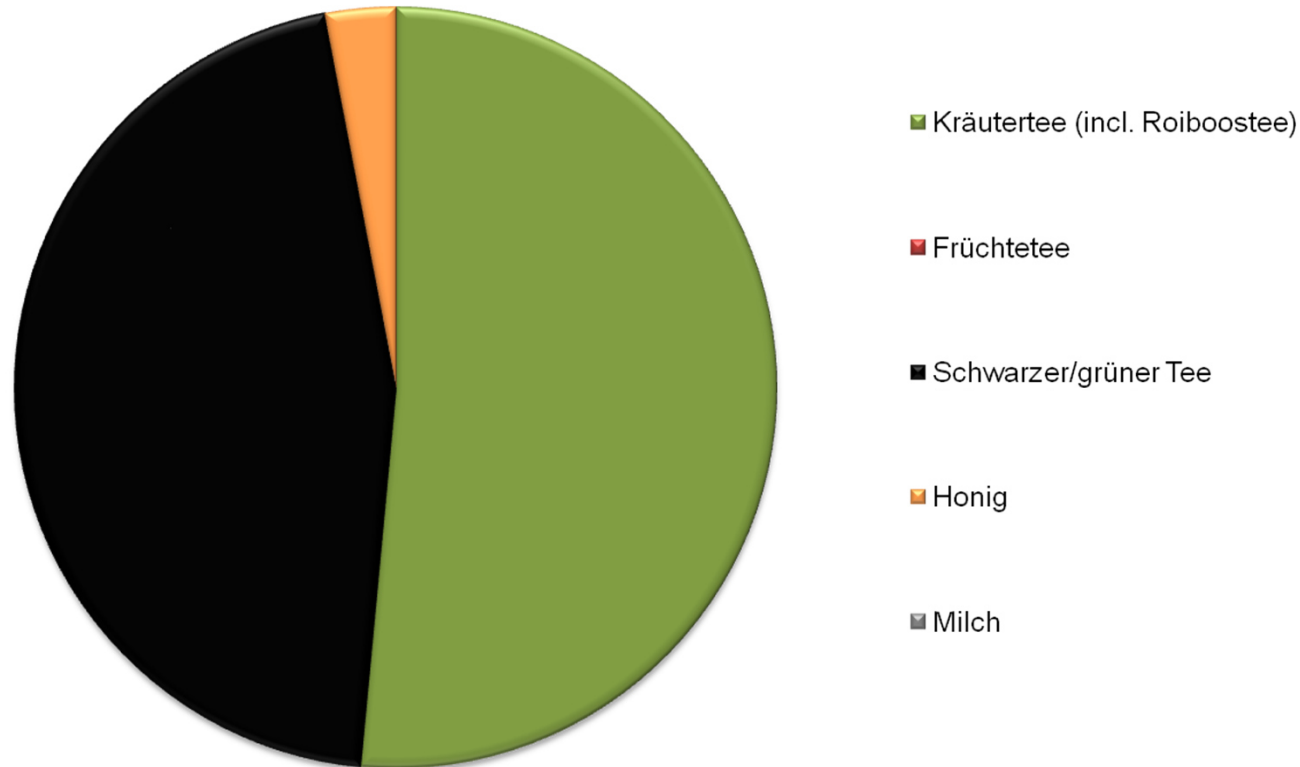


Schlußfolgerung

- Kräutertee (incl. Roiboostee)
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme am höchsten
- Schwarzer/grüner Tee (Eistee auf Schwarzteebasis) sowie Honig
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme geringer
- Milch, Früchtetee
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme gering

* Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der mittleren PA-Gesamtaufnahme für Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 5 Jahren der VELS-Studie (alle Befragte).

Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Erwachsene*



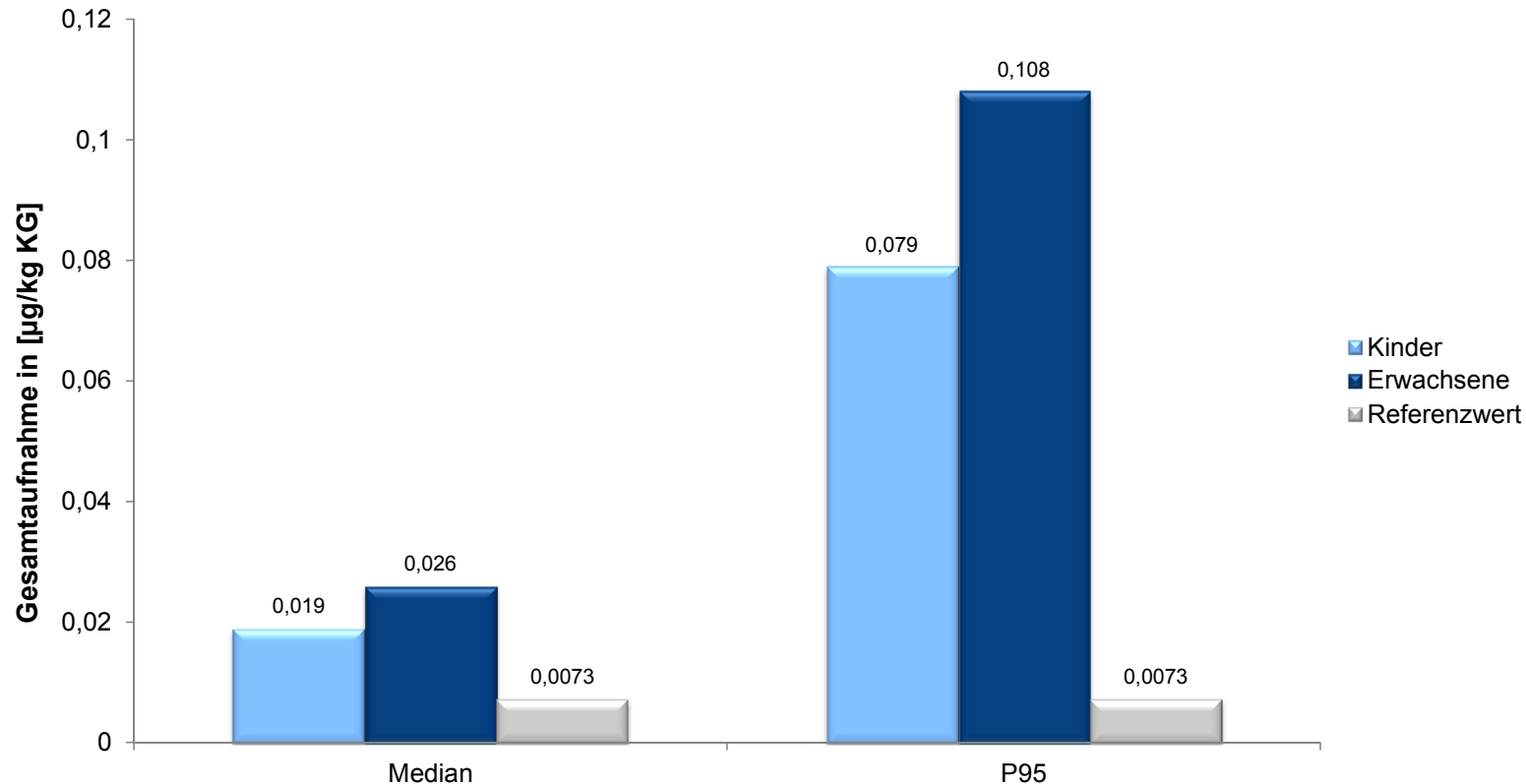
* Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der mittleren Gesamtaufnahme an PAs für Erwachsene der NVS II (alle Befragte).

Schlußfolgerung

- Kräutertee (incl. Roiboostee)
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme am höchsten
- schwarzer und grüner Tee
der Beitrag zur PA-Gesamtaufnahme ist höher als bei Kindern
- Honig
der Beitrag zur Gesamtaufnahme ist geringer als bei Kindern
- Fruchttetee und Milch
Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme sehr gering

Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Ein Beispiel auf der Basis: „Verzehrer von Kräutertee als Grundgesamtheit“



👉 **Schlußfolgerung**

- mittlere PA-Gesamtaufnahme für Kinder und Erwachsene ("Verzehrer von Kräutertee")
MOE < 10.000 (3745 bzw. 2769)!

Tees (Kräutertees incl. Rooibostee, schwarzer und grüner Tee)



- **Exposition/Gehalte**
tragen bei Kindern und Erwachsenen wesentlich zur PA-Aufnahme bei.
- **Bewertung gesundheitlicher Risiken**
abgeschätzte Gesamtaufnahme führt für Kinder und Erwachsene zu MOE-Werten deutlich unter 10.000 !
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**



Anstrengungen notwendig, die PA-Gehalte so weit wie möglich zu senken, um Risiken im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko für (1) nicht-neoplastische Schädigungen und (2) genotoxisch-karzinogene Wirkungen (Krebsrisiko) zu minimieren.

Chargen von Kräutertee, die in den Verkehr gebracht werden, sollen vorher auf ihre PA-Gehalte geprüft werden (BfR 2013). Unter Beachtung der vorliegenden Gehaltsdaten gilt dies in gleichem Maße auch für Rooibos-Tee, Schwarz- und Grüntee sowie für Honig.

Fazit

Milch, Eier, Fleisch, Fruchtetee



- **Exposition/Gehalte**
bei Kindern und Erwachsenen nur sehr geringer Einfluss auf PA-Gesamtaufnahme.

Honig



- **Exposition/Gehalte**
bei Kindern und Erwachsenen nicht zu vernachlässigender Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Bemühungen sollten fortgesetzt werden, die PA-Gehalte in Honig so weit wie möglich zu senken.

Salate, Blattgemüse (Spinat)



- **Exposition/Gehalte**
In der Vergangenheit hatte sich das BfR bereits zu Risiken der Verunreinigungen von Blattsalaten mit PA-haltigen Pflanzen geäußert (BfR 2007).
In aktuell untersuchten Proben von Blattsalaten wurden keine PAs gefunden.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Salate und Blattgemüse sollten kontinuierlich auf Verunreinigungen mit PA-bildenden Pflanzen untersucht werden.

Gewürze/Kräuter



- **Exposition/Gehalte**
möglicherweise relevante zusätzliche Expositionsquelle.
Für eine abschließende Bewertung fehlen hier jedoch aktuell Informationen zu den Gehalten differenziert nach den einzelnen Sorten.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
Datenlage zu Gewürzen sollte verbessert werden.

Mehle



- **Exposition/Gehalte**
erste grobe Abschätzung zeigt, dass die PA-Aufnahme über Mehle einen gewissen Beitrag zur Gesamtaufnahme leisten könnte.
- **Empfohlene Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers**
zusätzliche Gehaltsdaten nötig.

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Prof. Dr. Alfonso Lampen



Bundesinstitut für Risikobewertung

Abteilung Lebensmittelsicherheit

● www.bfr.bund.de

Ableitung des MoE-Werts

BMDL 10 (benchmark dose lower confidence limit 10%):

Schätzwert der niedrigsten Dosis, die im Tierexperiment mit 95%iger Sicherheit eine Krebsinzidenz von nicht mehr als 10% verursacht.

