

September 2009

Gesetzliche Regelungen zum Auftreten von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Phytopharmaka, Lebens- und Futtermitteln im Zusammenhang mit ihrer Toxizität

Die mögliche Belastung / Kontamination von Lebens- und Nahrungsmitteln oder auch Futtermitteln durch toxische Pyrrolizidinalkaloide (PA) ist besonders in jüngerer Zeit Gegenstand intensiver Diskussionen. In diesem Zusammenhang spielt die mögliche Humanexposition durch PA die entscheidende Rolle. Diese Exposition kann durch pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka), Nahrungsmittel (kontaminiertes Getreide, Salate) und indirekt über von Tieren stammende Nahrungsmittel (Milch, Honig, Eier) erfolgen.

PA mit einer Doppelbindung in Position 1,2 in ihrem Grundgerüst (Necin) besitzen mehr oder weniger stark ausgeprägte toxische Eigenschaften, die in Zusammenhang mit bestimmten strukturellen Voraussetzungen stehen.

Die Stärke der auftretenden Toxizität hängt grundsätzlich von dem jeweiligen PA ab und kann von Organismus zu Organismus stark variieren (Stegelmeier et al., 1999). So wurden Unterschiede bei der akuten Toxizität hinsichtlich Veresterungen beider Hydroxylgruppen des Necins sowie bei zusätzlichem Vorliegen einer Doppelbindung im Teil der Necinsäure in α,β -Stellung zum Ester festgestellt (Wiedenfeld und Röder, 1984).

Bei einer Aufnahme von PA über einen längeren Zeitraum sind Schäden hauptsächlich in Leber, daneben in Lunge und Blutgefäßen, selten in Niere, Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Knochenmark festzustellen. Diese können zu Venenverschuß in Leber und Lunge, Zellvergrößerungen (Megalozytose), Hemmung der Zellteilung (Mitose) und Leberzirrhose führen (Wiedenfeld und Röder, 1984; Mattocks, 1986; Fu et al., 2004). Nach metabolischer Aktivierung können PA eine Reihe von genotoxischen Auswirkungen besitzen. Dazu gehören DNA-Bindung und -quervernetzung, Mutagenität, Teratogenität und Karzinogenität (Frei et al., 1992; Fu et al., 2004).

Bislang gibt es lediglich für Phytopharmaka weltweit einige gesetzliche Regelungen, die jedoch nicht einheitlich sind.

Die **WHO** hat bereits 1988 ein gesundheitliches Risiko durch belastete Nahrungs- und Futtermittel festgestellt (WHO, 1988) und das Hauptrisiko in kontaminiertem Getreide und PA-haltigen Heilpflanzen gesehen. Auf Grund der Genotoxizität wird empfohlen, das Ausmaß der PA-Exposition so gering wie möglich zu halten.

Für **Australien** und **Neuseeland** liegt eine Stellungnahme der ANZFA vor, dass wegen des Auftretens einer Venenverschlusserkrankung (VOD) eine provisorische tolerable Tagesdosis von $1\mu\text{g}/\text{KG}$ BW möglich ist. Die Übertragung der im Nagetier nachgewiesenen Kanzerogenität der PA auf den Menschen wird von der Behörde als nicht schlüssig angesehen (ANZFA, 2001). Dagegen spricht jedoch eine Untersuchung mit dem PA Ridellin, für das bei Nagern eine tumorinduzierende Wirkung gefunden wurde; da weiterhin bei einem Vergleich mit menschlichen Lebermikrosomen ein identischer PA-Metabolismus erfolgt, wurde der Schluss gezogen, dass auf Grund der mechanistischen Ähnlichkeit die Tumorinduktion im Nagetier auf den Menschen übertragbar sei (Xia et al., 2003).

Die FDA hat in den **USA** angeordnet, dass alle Beinwell-Präparate und andere, die PA-haltige Pflanzen enthalten, vom Markt zu nehmen sind. Die FDA sah sich auf Grund der vorliegenden Daten nicht dazu in der Lage, einen Grenzwert, unterhalb dem eine gesundheitliche Gefährdung ausgeschlossen werden kann, anzugeben (FDA, 2001).

Die EFSA hat in **Europa** 2007 festgestellt, dass aus human-epidemiologischer Sicht durch Aufnahme von PA eine VOD erfolgt. Das krebsauslösende Potential ist beim Menschen nicht belegt, konnte bisher nur *in vitro* (Nagetiermodell) überzeugend belegt werden (EFSA, 2007). Für Futtermittel wird eine Erfassung der möglichen Kontaminationsquellen (die entsprechenden in Frage kommenden Pflanzen) empfohlen, wegen der Bedeutung in Lebensmittel (insbesondere für Milch wegen des hohen Anteils in der Ernährung von Kleinkindern) werden weitere quantitative Daten eingefordert.

In **Deutschland** gilt seit 1992 der Erlass des damaligen BGA; danach dürfen Phytopharmaka, die Pflanzen oder Zubereitungen hieraus enthalten, die PA mit einem 1,2-ungesättigtem Necingerüst aufweisen, nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sichergestellt ist, dass die tägliche maximale Aufnahmedosis an diesen PA den Wert von $1\mu\text{g}$ nicht überschreitet, die Dauer des Einsatzes ist auf 6 Wochen zu beschränken; ist die Einnahmedauer länger, reduziert sich dieser Wert auf $0,1\mu\text{g}/\text{Tag}$. Zusätzlich muss der Hinweis angebracht werden: „Nicht anzuwenden in der Schwangerschaft und Stillzeit“ (Bundesanzeiger, 1992).

2007 hat das Amt für Risikobewertung (BfR) das in der EU geltende Nulltoleranzprinzip für Lebens- und Futtermittel diskutiert. Dieses Prinzip wird angewendet, wenn nach dem Stand der Wissenschaft und bei unzureichenden toxikologischen Daten bei z.B. kanzerogenen und/oder mutagenen Verbindungen keine Grenzwerte ableitbar sind. In dieser Bewertung wird darauf verwiesen, dass explizit für PA diese Sachlage zutrifft und daher grundsätzlich Nulltoleranz zu fordern ist, da durch Kontamination mit nicht unerheblichen Mengen an PA (hier: Verunreinigung von Salaten mit Gemeinem Kreuzkraut) eine gesundheitliche Gefährdung besteht (BfR, 2007a, 2007b).

In **Österreich** gilt, dass PA-haltige Pflanzen und Zubereitungen hieraus nur in den Verkehr gebracht werden dürfen, wenn durch eine nach dem Stand der Technik angewendete Nachweismethode festgestellt wurde, dass keine PA im Endprodukt enthalten sind (Bundesgesetzblatt, 1994). Dies entspricht einer Nulltoleranz.

In den **Niederlanden** besteht der Beschluss, dass Kräuterpräparate und Extrakte hieraus den Gehalt von 1µg/Kg oder 1µg/L an PA unterschreiten müssen (Kräuterbeschluss, 2001). Zieht man in Betracht, dass die tägliche Anwendungsdosis für Pharmaka einige g oder ml beträgt, liegt diese Begrenzung deutlich unter der in Deutschland.

Literatur:

- ANZFA (2001) Pyrrolizidine alkaloids in food a toxicological review and risk assessment. Technical Report Series NO. 2.
- BfR (2007a) Salatmischung mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigem Greiskraut verunreinigt; Stellungnahme Nr.028/2007 des BfR vom 10. Januar 2007.
- BfR (2007b) Nulltoleranzen in Lebens- und Futtermitteln – Positionspapier des BfR vom 12.März 2007, Berlin, Germany
- Bundesanzeiger (1992) June 17, 4805; in Dtsch. Apoth. Ztg. (1992) 132:1406-1408.
- Bundesgesetzblatt (1994) Verordnung des Bundesministers für Gesundheit und öffentlicher Dienst vom 5. Mai 1989 betreffend Arzneimittel, die nicht in Verkehr gebracht werden dürfen. 555/1994 Wien, Österreich.
- EFSA (2007) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the Food Chain of the European Food Safety Authority (EFSA) on a request from the European Commission related to pyrrolizidine alkaloids as undesirable substances in animal feed. EFSA J 447:1-51.
- FDA (2001) FDA Advises Dietary Supplement Manufacturers to Remove Comfrey Products From the Market.
- Frei H; Lüthy J; Brauchli J; Zweifel U; Würzler FE; Schlatter C (1992) Structure/activity relationships of the genotoxic potencies of sixteen pyrrolizidine alkaloids assayed for the induction of somatic mutation and recombination in wing cells of *Drosophila melanogaster*. Chem Biol Interact 83:1-22.
- Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW (2004) Pyrrolizidine Alkaloids- Genotoxicity, Metabolism Enzymes, Metabolic Activation and Mechanism. Drug Metabolism Reviews 36:1-55.
- Kräuterbeschluss (2001) Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden 56:1–12.
- Mattocks AR (1986) Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids. Academic Press, London.
- Stegelmeier BL, Edgar JA, Colegate SM, Gardner DR, Schoch TK, Coulombe RA, Molyneux RJ (1999) Pyrrolizidine Alkaloid Plants, Metabolism and Toxicity. J Natural Toxins 8:95-116.
- WHO (1988) International Programme on Chemical Safety (IPCS). Pyrrolizidine Alkaloids. Environmental Health Criteria 80. Geneva.
- Wiedenfeld H, Röder E (1984) Pyrrolizidinalkaloide-Struktur und Toxizität. Deutsche Apotheker Zeitung 124:2116-2122.
- Xia Q, Chou MW, Kadlubar FF, Chan P-C, FU PP (2003) Human liver microsomal metabolism and DNA adduct formation of the tumorigenic pyrrolizidine alkaloid, riddelliine. Chem Res Toxicol 16:66-73.



H. Wiedenfeld