

Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

**Bundesinstitut für Risikobewertung
(BfR)**

Dr. Birgit Dusemund



„Bestimmung und Risikobewertung von Pyrrolizidinalkaloiden in Kräutertees und Tees“

- BfR-Stellungnahme, 5.Juli 2013 -

Ergebnis gemeinsamer Arbeit der BfR-Abteilungen

„Sicherheit in der Nahrungskette“

**(BfR-Forschungsprojekt Pyrrolizidinalkaloidgehalte in Kräutertee, Tee und
Teedrogen)**

„Exposition“

„Lebensmittelsicherheit“

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf>

Frühere Risikobewertungen zu Pyrrolizidinalkaloiden

- **Salatmischung mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigem Greiskraut verunreinigt, 10. Januar 2007**
http://www.bfr.bund.de/cm/343/salatmischung_mit_pyrrolizidinalkaloid_haltigem_geiskraut_verunreinigt.pdf
- **BfR-Expertengespräch „Pyrrolizidinalkaloide in Honig“, 04. März 2010**
- **BfR-Stellungnahme „Analytik und Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden sowie eine Einschätzung des gesundheitlichen Risikos durch deren Vorkommen in Honig“, 11. August 2011**
<http://www.bfr.bund.de/cm/343/analytik-und-toxizitaet-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf>

Pyrrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

- Übersicht -

Einteilung und Vorkommen der Pyrrrolizidinalkaloide

Daten zur Toxikologie

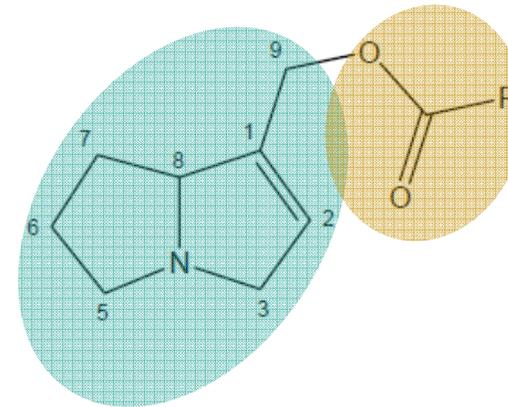
Analytische Methodik und Messergebnisse

Expositionsabschätzung und Risikobewertung

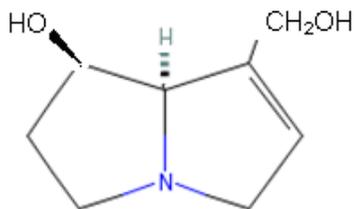
Was sind Pyrrolizidinalkaloide?

Ester von Necinbasen (1-Hydroxymethylpyrrolizidin-Derivate, die am C-7 eine weitere OH-Gruppe tragen können) mit **Necinsäuren** (Mono- oder Dicarbonsäuren).

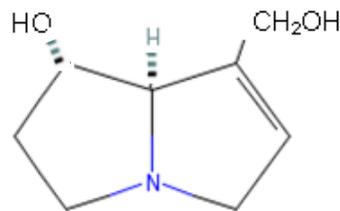
Necinbase



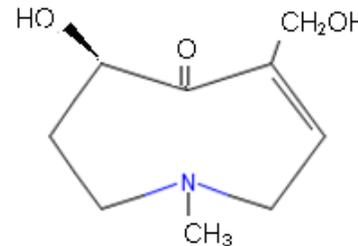
Die wichtigsten Necinbasen:



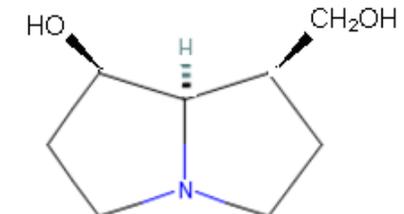
Retronecin



Heliotridin

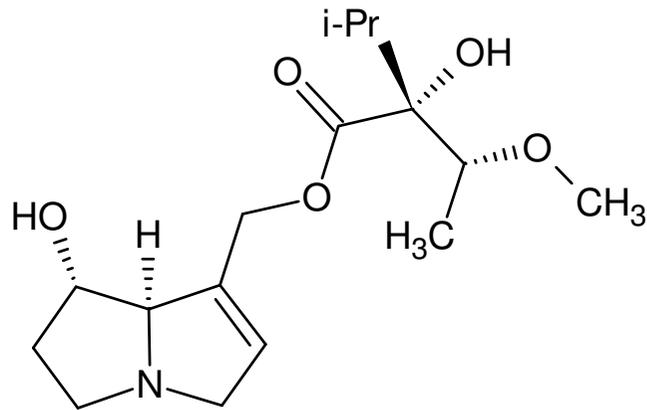


Otonecin

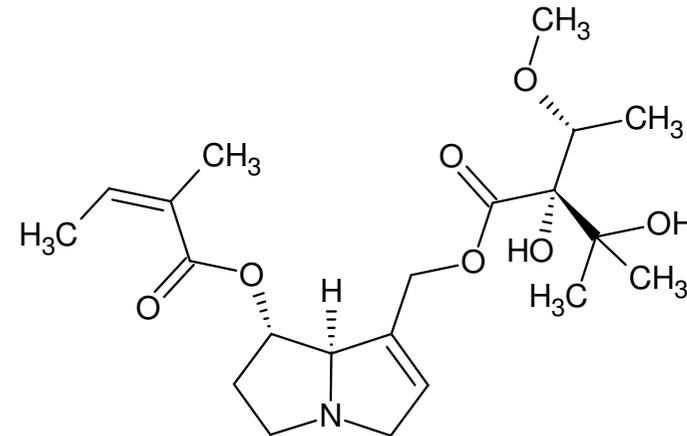


Platynecin

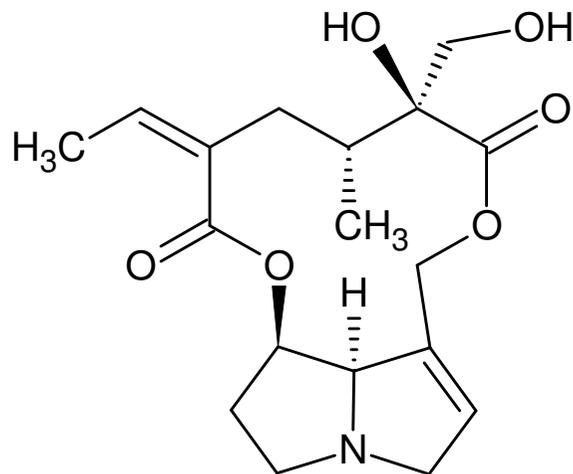
1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA) - Beispiele



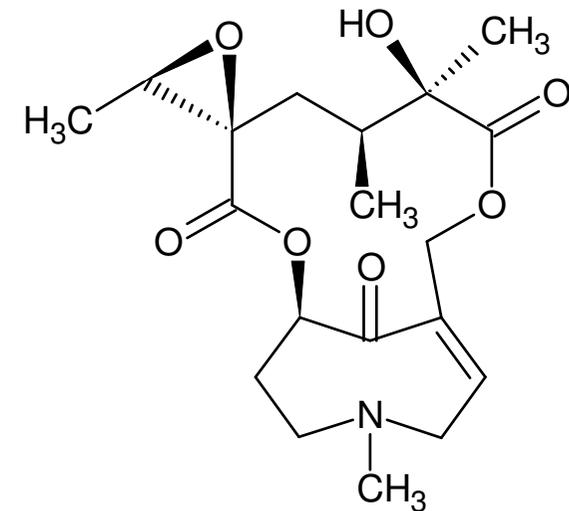
Heliotrin (**Heliotridintyp**)



Lasiocarpin (**Heliotridintyp**)



Retrorsin (**Retronecintyp**)



Petasitenin (**Otonecintyp**)

Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden

- mehr als 500 Pyrrolizidinalkaloide bekannt
- in über 6000 Pflanzenspezies gebildet
- Familien: vornehmlich Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae



Senecio jacobaea
(Asteraceae)



Symphytum officinale
(Boraginaceae)



Crotalaria retusa
(Fabaceae)

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

Pyrrolizidinalkaloide als Kontaminanten und unerwünschte Bestandteile von Lebensmitteln



Pyrrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

- Übersicht -

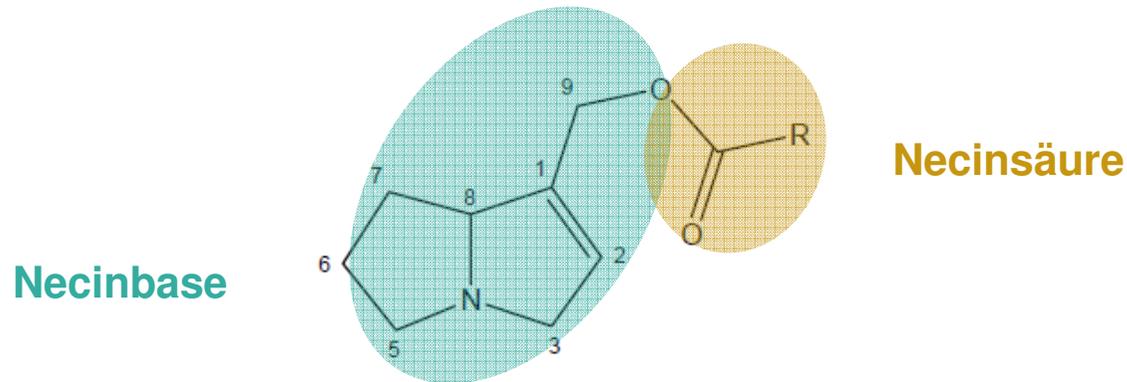
Einteilung und Vorkommen der Pyrrrolizidinalkaloide

Daten zur Toxikologie

Analytische Methodik und Messergebnisse

Expositionsabschätzung und Risikobewertung

Strukturchemische Voraussetzungen für eine toxische Wirkung von PA



- Doppelbindung in der 1,2-Position des Pyrrolizidinrings (Retronecin-, Heliotridin-, Otonecintyp)
- Veresterung der OH-Gruppe am C-9 oder - wenn vorhanden - der OH-Gruppe am C-7
- Verzweigung der Alkylkette der Necinsäure

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

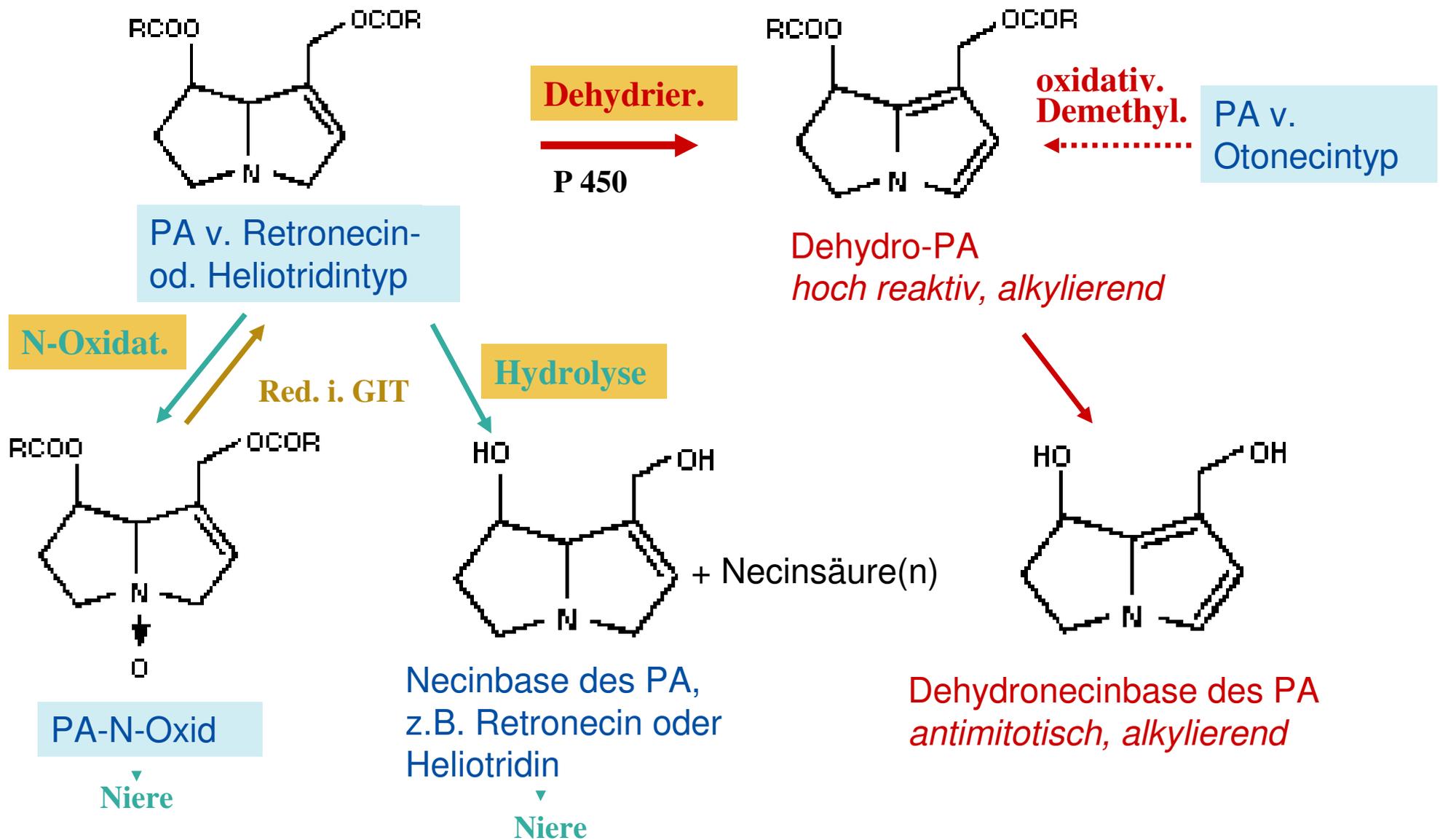
- **Gentoxizität:**

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

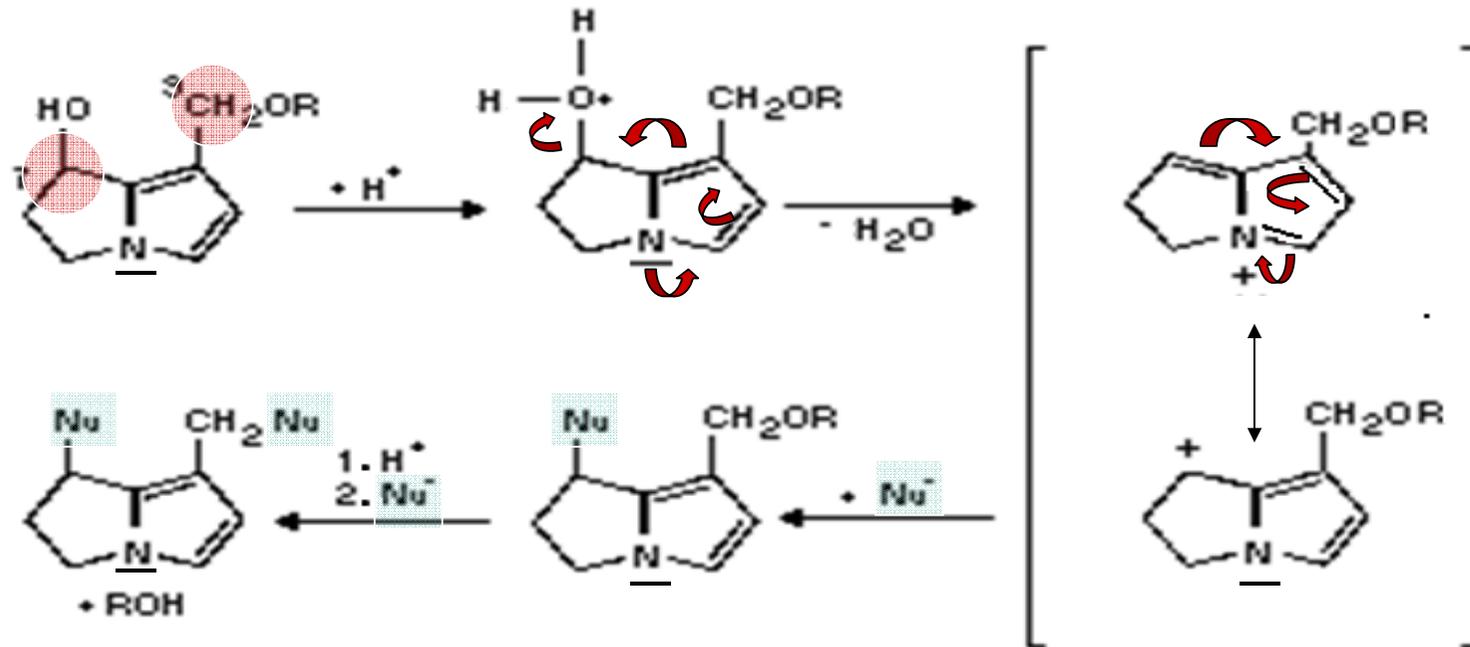
- **Kanzerogenität:**

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

1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA) - Metabolismuswege



Mechanismus der Reaktion von pyrrolischen Estern oder Alkoholen mit Nukleophilen



- Ester- oder Hydroxylgruppen, die durch ein C-Atom (C7, C9) mit dem Pyrrolring verbunden sind, sind hoch reaktiv und bei Säurekatalyse leicht abspaltbar.
- Das entstehende positiv geladene Pyrrolderivat reagiert mit DNA oder anderen nukleophilen Substraten.
- Bifunktionelle Alkylierung kann zu Crosslinking führen.

Einstufung durch die IARC (I)

1,2-ungesättigte Pyrrolizidin-alkaloide	Vorkommen z.B.	Bewertung IARC Band 10 (1976) Band 31 (1983) * Band 82 (2002) * *	Degree of Evidence for Carcinogenicity IARC Suppl. 7 (1987) u. Bd 82 (2002)		
			Human	Tierexp	Gesamtbewertung
Isatidin	<i>Senecio</i> spp.	karzinogen in Ratten (oral, Lebertumore)	ND	L	3
Lasiocarpin	<i>Heliotropium</i> spp.	karzinogen in Ratten (i.p., Leber,- Haut- Darmtumore)	ND	S	2B
Monocrotalin	<i>Crotalaria</i> spp.	karzinogen in Ratten (oral, Lebertumore)	ND	S	2B
Retrorsin	<i>Senecio</i> spp.	karzinogen in Ratten (oral, Tumore d. Leber u. a. Organe)	ND	L	3
Riddelliin	<i>Senecio vulgaris</i> L.	karzinogen in Ratten u. Mäusen (oral, Tumore d. Leber u. a. Org.) * *	ND	S	2B
Senkirkin	<i>Tussilago farfara</i> L. <i>Senecio</i> spp.	karzinogen in Ratten (i.p., Leberadenome; <i>T. farfara</i> , oral, hepat. Haemangiosarkome) *	ND	L	3

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

2B: The agent is possible carcinogenic to humans.
3: The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

Einstufung durch die IARC (II)

1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide	Vorkommen z.B.	Bewertung IARC Band 10 (1976) IARC Band 31 (1983)	Degree of Evidence for Carcinogenicity IARC Suppl. 7 (1987)		
			Human	Tierexp.	Gesamt- bewertung
18-Hydroxysenkirkin	<i>Crotalaria laburnifolia</i> L.	insufficient data	ND	I	3
Jacobin	<i>Senecio jacobaea</i> L.	no data	ND	I	3
Seneciphyllin	<i>Senecio</i> spp.	no data	ND	ND	3
Symphytin	<i>Symphytum</i> spp.	insufficient data	ND	I	3

ND = no adequate data
I = inadequate evidence

3: The agent is not
classifiable as to its carc-
inogenicity to humans.

Endemische Lebererkrankung durch PA-Intoxikationen

- Seit 1918 sind Lebererkrankungen mit zahlreichen Todesfällen aus Südafrika, Pakistan, Indien und Afghanistan nach Verzehr von Getreide, das mit Samen von *Heliotropium*-, *Senecio*- oder *Crotalaria*-Arten kontaminiert war, bekannt.
- Intoxikationen treten auch heute noch außerhalb Europas auf, wobei die resultierende VOD als charakteristisch für PA-Vergiftungen gilt (WHO, 1988).
- Obwohl die VOD in einigen Regionen endemisch war, keine eindeutigen Hinweise auf Krebsentstehung beim Menschen, jedoch ungenügende epidemiologische Daten.

**HERAT (Afghanistan),
16 December 2008: 270
people with VOD, 44
deaths. The flour was
contaminated with
seeds of charmak weeds
(*Heliotropium* plants).
(IRIN, 2008)**

Pyrrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

- Übersicht -

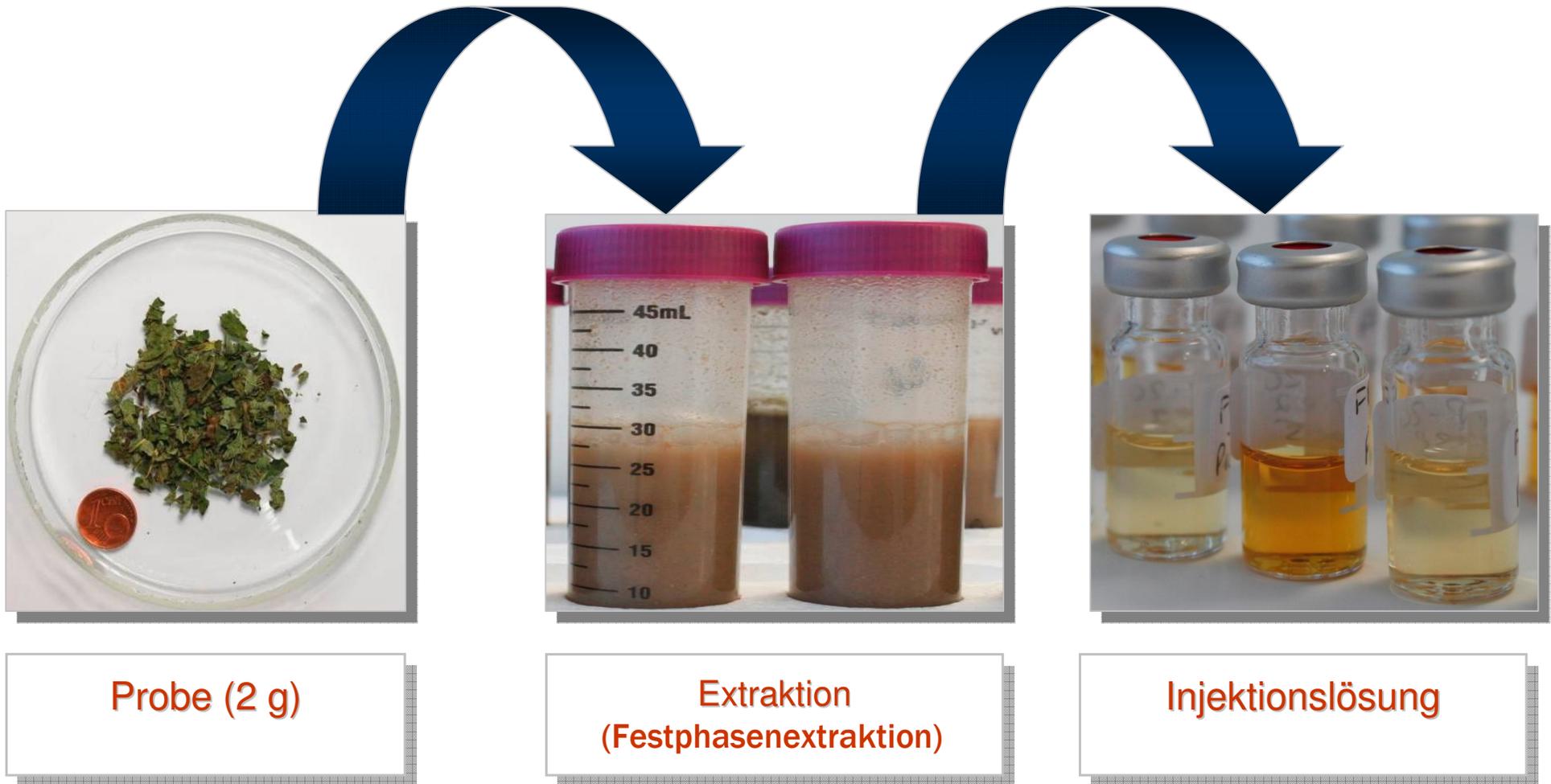
Einteilung und Vorkommen der Pyrrrolizidinalkaloide

Daten zur Toxikologie

Analytische Methodik und Messergebnisse

Expositionsabschätzung und Risikobewertung

Analytischer Ansatz* (I)



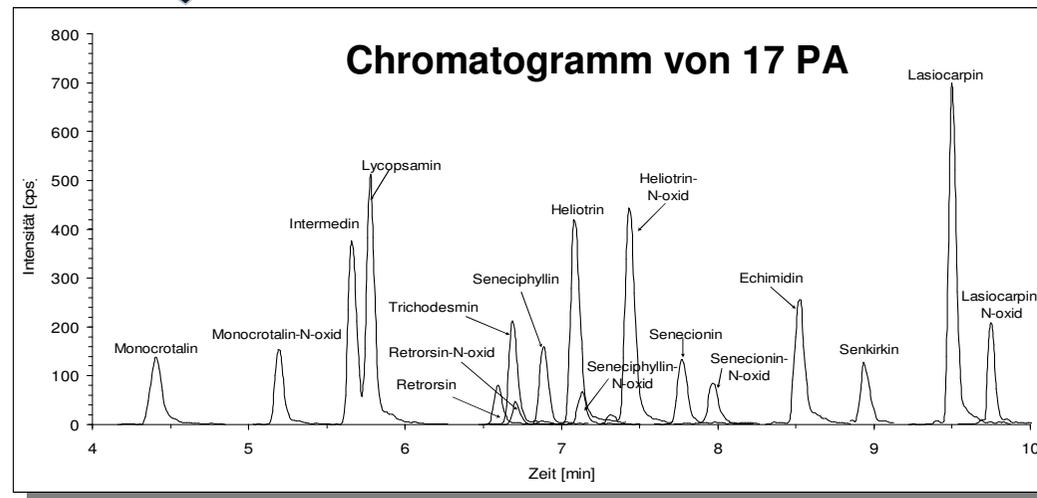
* BfR Forschungsprojekt „Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden in Lebens- und Futtermitteln“

Analytischer Ansatz (II)

- Detektion von 17 einzelnen PA unter Verwendung von kommerziell erhältlichen Standardsubstanzen
- Der PA-Gehalt in den Tees entspricht der Summe der Einzelsubstanzen



Injektionslösung



Liquid Chromatography-
Tandem Mass Spectrometry

Untersuchte Kräutertee- und Teeproben (I)

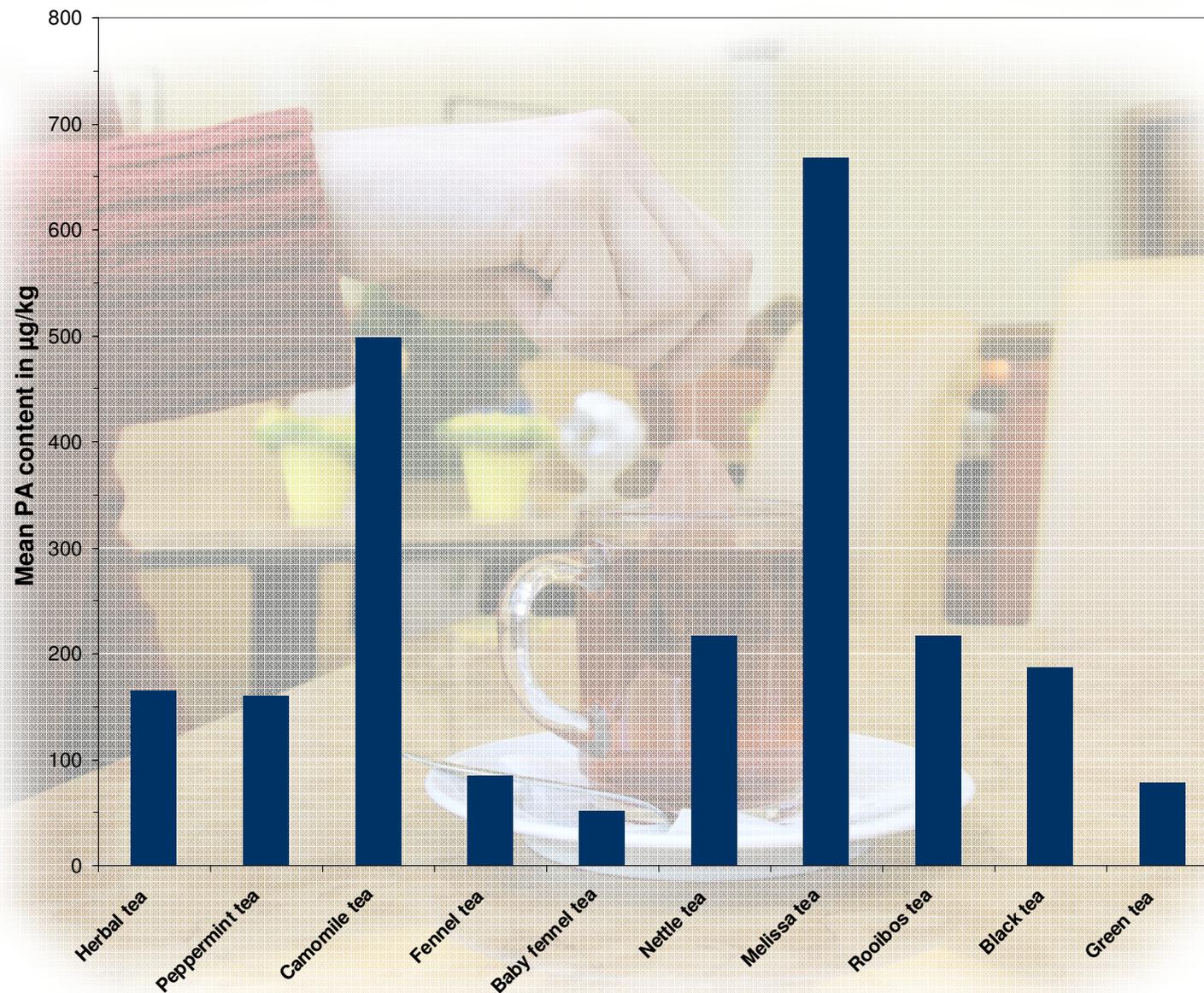
Proben

- 184 Kräutertee- und Teeproben aus dem Einzelhandel und 37 Teedrogen aus der Apotheke

Untersuchte Kräutertee- und Teeproben

• Kräutertee	42
• Pfefferminztee	29
• Kamillentee	31
• Fencheltee	30
• Babyfencheltee	9
• Melissentee	8
• Roibuschtee	7
• Brennesseltee	12
• Grüner Tee	8
• Schwarzer Tee	8

Untersuchte Kräutertee- und Teeproben (II)



Pyrrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

- Übersicht -

Einteilung und Vorkommen der Pyrrrolizidinalkaloide

Daten zur Toxikologie

Analytische Methodik und Messergebnisse

Expositionsabschätzung und Risikobewertung

Bewertung von PA-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.

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. **BMDL₁₀¹: 0,073 mg/kg KG/d** (NTP, 1978).
- ⇒ 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/d** 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.

Verzehrsdaten

Erwachsene (NVS II, 14-80 Jahre)

	Anteil Verzehrer	Langzeitverzehr (alle Befragte)*	
		MW (g/kg KG/d)	P 95 (g/kg KG/d)
Tee (gesamt)	43 %	0,032	0,153
Kräutertee	22 %	0,015	0,093

Dies entspricht für eine 70 kg schwere Person:
 - bei mittlerem Verzehr (MW)
 ca. ½ Tasse (105 ml)
 - bei hohem Verzehr (P95)
 ca. 3 Tassen (651 ml)

Tee (gesamt): Kräutertee, Früchtetee, schwarzer Tee, grüner Tee, Rotbuschtee, Matetee

Kräutertee: speziellere Kategorisierung nicht möglich

Kinder (VELS-Studie, 6 Monate - < 5 Jahre)

	Anteil Verzehrer	Langzeitverzehr (alle Befragte)*	
		MW (g/kg KG/d)	P 95 (g/kg KG/d)
Tee (gesamt)	56 %	0,055	0,231
Kräutertee	33 %	0,026	0,137

Dies entspricht für ein 14 kg schweres ca. 2-jähriges Kind:
 - bei mittlerem Verzehr (MW)
 ca. 36 ml
 - bei hohem Verzehr (P95)
 ca. 1 Tasse (192 ml)

Tee (gesamt): Fencheltee, Pfefferminztee, Kamillentee, unspezifische Kräutertees, unspezifische Früchtetees, unspezifischer Tee, schwarzer Tee, grüner Tee

Kräutertee: Fencheltee, Pfefferminztee, Kamillentee, unspezifische Kräutertees, unspezifischer Tee (konservative Annahme)

**umgerechnet unter Annahme, dass pro Teebeutel 2 g Tee-Trockenprodukt mit 200 ml Wasser aufgebrüht werden*

Berechnungsansätze und Verzehrsszenarien für langfristige Aufnahme von PA über den Verzehr von Tee (Erwachsene)

	Verzehrsszenarien	Berechnungsansatz ¹	PA-Aufnahme (µg/kg KG/d)		MOE (bezogen auf BMDL10 von 0,073 mg PA/kg KG/Tag)	
			Tee (gesamt)	Kräuter-tee	Tee (gesamt)	Kräuter-tee
mittlerer Verzehr, mittlere Gehalte	Szenario 1: Durchschnittsverzehrer ohne Markentreue	LB	0,006	0,002	12268	36803
		MB	0,008	0,003	9362	28085
		UB	0,010	0,003	7373	22118
hoher Verzehr, mittlere Gehalte	Szenario 2: Vielverzehrer ohne Markentreue	LB	0,030	0,018	2454	4089
		MB	0,039	0,023	1872	3121
		UB	0,050	0,030	1475	2458
mittlerer Verzehr, hohe Gehalte	Szenario 3: Durchschnittsverzehrer mit Markentreue hoch belasteter Kräutertees	LB	0,027	0,009	2699	8098
		MB	0,029	0,010	2533	7599
		UB	0,031	0,010	2368	7104
hoher Verzehr, hohe Gehalte	Szenario 4: Vielverzehrer mit Markentreue hoch belasteter Kräutertees (worst case)	LB	0,135	0,081	540	900
		MB	0,144	0,086	507	844
		UB	0,154	0,092	474	789

LB: lower bound, d.h. Werte < NWG (Nachweisgrenze) werden 0 gesetzt, Werte < BG (Bestimmungsgrenze) werden auf NWG gesetzt

MB: medium bound, d.h. Werte < NWG/BG werden auf halbe NWG/BG gesetzt

UB: upper bound, d.h. Werte < NWG/BG werden auf ganze NWG/BG gesetzt

Berechnungsansätze und Verzehrsszenarien für langfristige Aufnahme von PA über den Verzehr von Tee (Kinder)

		PA-Aufnahme (µg/kg KG/d)		MOE (bezogen auf BMDL10 von 0,073 mg PA/kg KG/Tag)		
Verzehrsszenarien		Berechnungsansatz ¹	Tee (gesamt)	Kräutertee + Tees	Tee (gesamt)	Kräuter- tee
mittlerer Verzehr, mittlere Gehalte	Szenario 1: Durchschnittsverzehrer ohne Markentreue	LB	0,011	0,005	6691	14155
		MB	0,014	0,007	5106	10802
		UB	0,018	0,009	4021	8507
hoher Verzehr, mittlere Gehalte	Szenario 2: Vielverzehrer ohne Markentreue	LB	0,046	0,027	1593	2686
		MB	0,060	0,036	1216	2050
		UB	0,076	0,045	957	1614
mittlerer Verzehr, hohe Gehalte	Szenario 3: Durchschnittsverzehrer mit Markentreue Markentreue hoch belasteter Kräutertees	LB	0,050	0,023	1472	3114
		MB	0,053	0,025	1382	2923
		UB	0,057	0,027	1292	2732
hoher Verzehr, hohe Gehalte	Szenario 4: Vielverzehrer mit Markentreue hoch belasteter Kräutertees (worst case)	LB	0,208	0,124	351	591
		MB	0,222	0,132	329	555
		UB	0,237	0,141	308	519

LB: lower bound, d.h. Werte < NWG (Nachweisgrenze) werden 0 gesetzt, Werte < BG (Bestimmungsgrenze) werden auf NWG gesetzt

MB: medium bound, d.h. Werte < NWG/BG werden auf halbe NWG/BG gesetzt

UB: upper bound, d.h. Werte < NWG/BG werden auf ganze NWG/BG gesetzt

Zusammenfassung (I)

Methode der Bewertung

- Summarische Bewertung vorhandener PA
- Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken bei chronischer Exposition gegenüber den genotoxischen, kanzerogenen PA durch Anwendung des MOE-Ansatzes
- Annahme: MOE-Werte ≥ 10.000 gesundheitlich wenig bedenklich.

Risiko für akute Gesundheitsschädigung

- Bei kurzfristiger Aufnahme für Erwachsene und Kinder unwahrscheinlich.

Gesundheitliche Risiken (Genotox./Kanzerogenität) bei chronischer Aufnahme

- Bei Durchschnittsverzehrern (Erwachsene und Kinder) von Kräutertee und Tee, die keine bestimmte Sorte favorisieren, ist eine Beeinträchtigung der Gesundheit durch eine chronische Aufnahme von PA unwahrscheinlich (MOE-Werte ≥ 10.000).
- Bei Personen, die häufig große Mengen von Kräutertee und Tee verzehren, besteht bei längerfristigem Verzehr von Produkten mit hohen Gehalten insbesondere bei Kindern, Schwangeren und Stillenden, ein gesundheitliches Risiko (MOE-Werte ≤ 10.000).
- Eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch die regelmäßige Aufnahme von hoch belasteten Teeaufgüssen unterliegt einer großen Unsicherheit, da die Gehaltsdaten auch innerhalb der gleichen Teesorte teilweise große Schwankungen aufweisen.

Zusammenfassung (II)

BfR-Empfehlungen

- Grundsätzlich empfiehlt das BfR, die Gesamtexposition mit karzinogen wirkenden PA aus verschiedenen Lebensmitteln so niedrig wie möglich zu halten.
- Anstrengungen zur Senkung der PA-Gehalte in Kräutertees und Tees sind notwendig (ALARA-Prinzip). Dies ist auch erforderlich, weil eine mögliche zusätzliche PA-Exposition durch andere Lebensmittel wie Honig hinzukommen kann.
- Kontrollen der PA-Gehalte von Kräutertee- und Teechargen vor der Vermarktung
- Erforschung der Ursache für hohe PA-Gehalte in entsprechenden Produkten seitens der Wirtschaftsbeteiligten
- Kontrollen durch die Lebensmittelüberwachung hinsichtlich potentieller PA-Gehalte von Kräutertee- und Teeproben

Dieser Vortrag ist das Ergebnis gemeinsamer Arbeit von

Prof. Dr. Bernd Schäfer, Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen

Abteilung „Lebensmittelsicherheit“

Dr. Anja These, Dr. Angelika Preiß-Weigert, Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt

Abteilung „Sicherheit in der Nahrungskette“

Christine Sommerfeld, PD Dr. Gerhard Heinemeyer, Prof. Dr. Matthias Greiner

Abteilung „Exposition“

Allen Kollegen gilt herzlicher Dank!



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrnstr. 8-10 • D-10589 Berlin
Tel. 030 8412-0 • Fax 030 8412 4741
bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de