

AnreicherungsVO 1925/2006

Status quo laufender Artikel-8-Prozeduren: Monacolin K, Hydroxyanthracen-Derivate und Katechine aus grünem Tee

Nicole Schmid und Uta Verbeek

Derzeit bearbeitet die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) im Rahmen der Art. 8 Prozedur gemäß VO 1925/2006 drei Mandate im Auftrag der EU-Kommission. Mithilfe dieser derzeit laufenden Mandate soll die Sicherheit der Stoffe Monacolin K, Hydroxyanthracen-Derivate und Katechine aus grünem Tee vonseiten der EFSA bewertet werden, damit auf EU-Ebene über eine eventuelle Aufnahme dieser Stoffe in den Anhang III der VO 1925/2006 entschieden werden kann.



Nicole Schmid

» Zur Person

Lebensmitteltechnologin,
Consultant bei
meyer.science GmbH «

Hydroxyanthracen-Derivate

Hydroxyanthracen-Derivate kommen natürlicherweise in Pflanzen wie Aloe oder Senna vor. Extrakte, die diese Stoffe enthalten, werden u. a. aufgrund ihrer abführenden Wirkung verwendet.

Am 02. Juli 2013 erhielt die EFSA ein Mandat, eine wissenschaftliche Stellungnahme hinsichtlich der Substantiierung einer beantragten gesundheitsbezogenen Angabe in Bezug auf Hydroxyanthracen-Derivate in Lebensmitteln zu erstellen. In der daraufhin veröffentlichten Stellungnahme vom 30. Oktober 2013 (EFSA J 2013; **11**(10):3412) kommt die EFSA zu dem Ergebnis, dass eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Verzehr von Hydroxyanthracen-Derivaten und der Verbesserung der Darmfunktion besteht. Aufgrund potenzieller Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines beeinträchtigten Elektrolythaushalts sowie Störungen der Darmfunktion rät die EFSA jedoch von einer Langzeitanwendung und der Aufnahme hoher Dosen ab.

Daraufhin äußerten auch EU-Mitgliedstaaten Sicherheitsbedenken hinsichtlich der möglichen schädlichen Auswirkungen durch den Verzehr von Lebensmitteln, die Hydroxyanthracen-Derivate enthalten.

Vor diesem Hintergrund erteilte die EU-Kommission der EFSA im Juni 2016 das Mandat, ein wissenschaftliches Gutachten über die Verwendungssicherheit von Hydroxyanthracen-Derivaten in Lebensmitteln gemäß Art. 8 Abs. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 (Anhang III) zu erstellen.

Ausgehend von den verfügbaren Daten kommt die EFSA in dieser am 23. Januar 2018 veröffentlichten Stellungnahme (EFSA J 2018; **16**(1):5090) zu dem Ergebnis, dass bestimmte Hydroxyanthracen-Derivate genotoxisch wirken. In Tierversuchen wurde laut EFSA darüber hinaus nachgewiesen, dass einige dieser Stoffe Darmkrebs verursachen. Aufgrund dessen war es der EFSA nicht möglich, eine sichere tägliche Aufnahmemenge zu bestimmen.

Da die EFSA sich gegen die Verwendung von Hydroxyanthracen-Derivaten in Lebens-

mitteln ausspricht, dürfte als Konsequenz dessen auf EU-Ebene eine Diskussion folgen bezüglich der Aufnahme von Hydroxyanthracen-Derivaten in den Anhang III Teil A („Verbotene Stoffe“) der VO 1925/2006. Die Entwicklungen in Bezug auf einen Entwurf zur Änderung der VO 1925/2006 vonseiten der EU Kommission sind daher von betroffenen Lebensmittelunternehmern im Blick zu behalten.

Monacolin K aus Rotschimmelreis

Rotschimmelreis ist ein traditionelles chinesisches Lebens- und Arzneimittel und wird durch die Kultivierung von Reis mit verschiedenen Stämmen des Schimmelpilzes *Monascus* hergestellt. Unter dem gängigen Einsatz des Schimmelpilzstammes *Monascus purpureus* können Rotschimmelreis-Produkte erhebliche Mengen an Monacolin K aufweisen, welches chemisch identisch mit dem in Arzneimitteln zugelassenen cholesterinsenkenden Wirkstoff Lovastatin ist.

Auf Ersuchen der EU-Kommission erhielt die EFSA im Rahmen der von den Mitgliedstaaten vorgelegten konsolidierten Liste gesundheitsbezogener Angaben gemäß Artikel 13 der Verordnung Nr. 1924/2006 im Juli 2008 das Mandat, eine wissenschaftliche Stellungnahme hinsichtlich der Substantiierung einer beantragten gesundheitsbezogenen Angabe in Bezug auf Monacolin K in Rotschimmelreis zu erstellen.

Die EFSA publizierte ihre Stellungnahme im Juli 2011 (EFSA J 2011;9(7):2304). Darin kommt die Behörde zu dem Schluss, dass eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Verzehr von Monacolin K und der Aufrechterhaltung normaler Blut-LDL-Cholesterin-Konzentrationen besteht.

Die EFSA vermerkt jedoch hinsichtlich der Verwendungsbedingungen der gesundheitsbezogenen Angabe, dass diese nur für Lebensmittel verwendet werden darf, deren Verzehr eine tägliche Aufnahme von mindestens 10 mg Monacolin K aus Rotschimmelreis gewährleistet. In Bezug auf diese Ver-



Rotschimmelreis wird mittels der Fermentation von Reis mit verschiedenen Stämmen des Schimmelpilzes *Monascus* hergestellt.

wendungsbeschränkungen verweist die EFSA auf die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassene Fachinformation (*Summary of Product Characteristics, SMPC*) von Lovastatin-haltigen Arzneimitteln.

Ein Jahr später bewertete die EFSA erneut einen Antrag hinsichtlich der wissenschaftlichen Substantiierung einer beantragten gesundheitsbezogenen Angabe in Bezug auf Monacolin K in Rotschimmelreis und der Aufrechterhaltung normaler Blut-LDL-Cholesterin-Konzentrationen. In dieser publizierten Bewertung von Februar 2013 stellt die EFSA aber bereits auf das Fazit ihrer vorangegangenen Stellungnahme ab (EFSA J 2013;11(2):3084).

Nachdem Antragsteller bzw. Vertreter der Öffentlichkeit jeweils innerhalb von 30 Tagen nach Veröffentlichung der beiden EFSA-Stellungnahmen kritische Kommentare bezüglich der Einschränkung der Verwendungsbedingungen geliefert hatten, äußerten daraufhin auch EU-Mitgliedstaaten Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Monacolin K. In der Folge dieser Diskussionen beauftragte die EU-Kommission die EFSA am 24. Februar 2017, eine Bewertung der Sicherheit von Monacolin K gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 sowie einen Aufruf zur Dateneinreichung durchzuführen.

Am 06. Oktober 2017 leitete die EFSA ihren Aufruf zur Einreichung aktualisierter,

» Hinsichtlich der Verwendungsbeschränkungen des positiv bewerteten Health Claims zu Monacolin K verweist die EFSA auf die Fachinformation zu Lovastatin-haltigen Arzneimitteln. «

» Auch EU-Mitgliedstaaten äußerten nach der EFSA-Stellungnahme Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Monacolin K. «



Dr. Uta Verbeek
Geschäftsführerin
meyer.science GmbH

wissenschaftlicher Daten in Bezug auf die Verwendung von Monacolin K in Rotschimmelreis ein. Die Frist für die Einreichung der Daten lief am 6. Dezember 2017 ab. Ursprünglich sollte die mithilfe der neuen Daten geplante Sicherheitsbewertung bereits am 17. Februar 2018 abgeschlossen werden. Da allerdings umfangreiche Daten von interessierten Parteien eingereicht wurden, bat die EFSA am 19. Februar 2018 die EU-Kommission um eine Verlängerung der Deadline bis 30. Juni 2018 für die Erstellung der Sicherheitsbewertung. Im Fall, dass diese jetzige Deadline eingehalten wird, ist mit der Publikation der Sicherheitsbewertung von Monacolin K aus Rotschimmelreis Ende Juli/Anfang August 2018 zu rechnen.

Katechine aus grünem Tee

Grüner Tee enthält eine Vielzahl von Polyphenolverbindungen, die bis zu 30 % des Trockengewichts von Grünteeblättern ausmachen. Die mengenmäßig am häufigsten vorkommenden Polyphenole in grünem Tee

sind Katechine, unter denen Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) das Hauptkatechin darstellt.

Bereits im Jahr 2009 etablierte die EFSA für EGCG im Rahmen einer Sicherheitsbewertung von pflanzlichen Stoffen und pflanzlichen Zubereitungen zur Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel eine maximal akzeptable Aufnahmemenge von 0,5 mg EGCG/kg Körpergewicht pro Tag (EFSA J 2009; **7**(9):280). Obwohl die EFSA bezüglich des traditionellen Konsums von grünem Tee keine signifikanten gesundheitlichen Bedenken sieht, stellt die Behörde im Hinblick auf den Inhaltsstoff EGCG einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme größerer Mengen an getrockneten Grüntee-Extrakten über Nahrungsergänzungsmittel und dem Auftreten von Leberschäden fest.

Des Weiteren führt die EFSA in dem im Jahr 2012 publizierten „*Compendium of Botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements*“ (EFSA J 2012; **10**(5):2663) grünen Tee als möglicherweise bedenkli-

Wissenschaft aktuell

■ Enzym mit Doppelfunktion

Ceramide übernehmen im Organismus wichtige Aufgaben. Ihre Bedeutung ist so zentral, dass sich die Enzyme (Ceramid-Synthasen), die sie herstellen, im Laufe der Evolution kaum verändert haben. So ähneln sich die Ceramid-Synthasen von *Drosophila* und des Menschen stark: Der Mensch besitzt jedoch über sechs Varianten des Enzyms. Dennoch eignet sich die Taufliege, um die Ceramid-Synthase zu studieren. Möglicherweise liefert das Insekt sogar die Antwort auf eine Frage, die Molekularbiologen schon seit einiger Zeit umtreibt: Die meisten Ceramid-Synthasen besitzen neben dem katalytischen Zentrum oft noch eine sogenannte Homöodomäne. Homöodomänen sind Protein-Bereiche, die an die DNA binden können. Beispiele sind Transkriptionsfaktoren, die sich an die DNA heften, um so z. B. zu verhindern, dass bestimmte Gene abgelesen werden. Von Ceramid-Synthasen war bisher nicht bekannt, dass sie an die DNA binden können.

Gezeigt werden konnte, dass die Taufliegen-Ceramid-Synthase auch in der Innenmembran des Zellkerns zu finden ist. Dort bindet sie an bestimmte DNA-Abschnitte und kann so, je nach Ernährungszustand der Fliege, Gene abschalten. Bei Nahrungsmangel löst die Ceramid-Synthase ihre Bindung zur DNA. Als Folge kann nun u. a. das Gen für die Lipase 3 abgelesen werden. Lipase 3 zerlegt Fett in seine Bestandteile, die dann zur Energiegewinnung eingesetzt werden können. Bei ausreichend Futter wird das Gen für die Lipase 3 dagegen blockiert. Fett wird nicht abgebaut, sondern als Energiespeicher für schlechtere Zeiten in spezialisierten Depotzellen eingelagert. Bereits vor einigen Jahren wurde eine Mutation gefunden, die Taufliegen abmagern lässt. Bezeichnet wird diese genetische Veränderung mit dem Zusatz „Schlank“.

Sociale M et al.: Ceramide synthase Schlank is a transcriptional regulator adapting gene expression to energy requirements. *Cell Rep* 2018; doi:10.1016/j.celrep.2017.12.090

ches Lebensmittel auf. Auch in der im Jahr 2014 publizierten EFSA-Stellungnahme zum QPS-Status (*QPS: Qualified Presumption of Safety*) von pflanzlichen und botanischen Zubereitungen sät die EFSA erneut Zweifel im Hinblick auf grünen Tee (EFSA J 2014; **12**(3):3593).

Im Jahr 2015 äußerten sich auch die Lebensmittelbehörden von Norwegen, Dänemark und Schweden kritisch bzgl. der Sicherheit von Grüntee-Extrakten. Daraufhin forderten diese 3 Mitgliedstaaten die EU-Kommission auf, das Verfahren nach Artikel 8 der VO 1925/2008 für die Aufnahme von Grüntee-Katechinen in den Anhang III einzuleiten.

Am 16. September 2016 erteilte daraufhin die EU-Kommission der EFSA die Mandate zur Durchführung eines Aufrufs für neue wissenschaftliche Daten und zur Erstellung einer Sicherheitsbewertung von Katechinen aus grünem Tee mit einem besonderen Augenmerk auf das Hauptkatechin EGCG.

Am 10. April 2017 startete die EFSA ihren Aufruf zur Einreichung wissenschaftlicher Daten mit einer Frist der Einreichung bis zum 10. Juni 2017.

Die ursprüngliche Deadline für die Erstellung der Sicherheitsbewertung war der 6. Oktober 2017 und wurde auf Bitten der EFSA von der EU-Kommission verlängert, da weitere Diskussionen innerhalb des zuständigen EFSA-Gremiums bzgl. der eingereichten Daten notwendig waren. Der Abschluss der Sicherheitsbewertung von Katechinen aus grünem Tee durch die EFSA ist bereits erfolgt am 14. März 2018. Mit der Publikation der Stellungnahme ist somit Ende April 2018 zu rechnen.

Fazit & Ausblick

Da die EFSA sich in der am 23. Januar 2018 publizierten Stellungnahme gegen die Verwendung von Hydroxyanthracen-Derivaten in Lebensmitteln ausspricht, dürfte als Konsequenz dessen eine Einordnung dieser Stoffe in Anhang III Teil A („Verbotene

Stoffe“) der VO 1925/2006 erfolgen. Wann die EU-Kommission diesbezüglich die Erstellung einer Änderungs-Verordnung zur Aufnahme von Hydroxyanthracen-Derivaten in den Anhang III VO 1925/2006 in Angriff nimmt, bleibt abzuwarten.

Das EFSA-Mandat zur Bewertung der Sicherheit der Verwendung von Katechinen aus grünem Tee ist seit 14.3.2018 abgeschlossen. Mit der Publikation der EFSA-Stellungnahme ist circa Ende April 2018 zu rechnen. Das EFSA-Mandat zur Bewertung der Sicherheit der Verwendung von Monacolin K läuft derzeit noch und soll voraussichtlich bis Mitte dieses Jahres abgeschlossen sein. Es bleibt abzuwarten, ob eine Aufnahme dieser beiden Stoffe in Teil A „Verbotene Stoffe“ oder Teil B „Beschränkte Stoffe“ der VO 1925/2006 erfolgen wird. Die Entwicklungen in diesem Bereich sollten daher weiterhin von den betroffenen Lebensmittelunternehmern im Blick behalten werden. Sollte eine Aufnahme der Stoffe in Teil C „Stoffe, die von der Gemeinschaft geprüft werden“ des Anhang III erfolgen, kann innerhalb von vier Jahren auf Basis neu eingereichter wissenschaftlicher Daten entschieden werden, ob deren Verwendung allgemein erlaubt wird oder ob die Stoffe gegebenenfalls in Anhang III Teil A oder B aufgenommen werden. ■

» Mit der Aufnahme von Hydroxyanthracen-Derivaten in den Anhang III der VO 1925/2006 ist bald zu rechnen. «

» Die EFSA schloss ihre Sicherheitsbewertung von Katechinen aus grünem Tee am 14. März 2018 ab. «

Kontakt

Nicole Schmid
Dr. Uta Verbeek
 meyer.science GmbH
 Sophienstr. 5
 80333 München
 inf@meyerscience.com
 www.meyerscience.com

» Mit der Publikation der EFSA-Stellungnahme zu Monacolin K aus Rotschimmelreis ist circa Anfang August 2018 zu rechnen. «