

BfR rät von Nanosilber in Lebensmitteln und Produkten des täglichen Bedarfs ab

Stellungnahme Nr. 024/2010 des BfR vom 28. Dezember 2009

Die antimikrobiellen Eigenschaften von Silberionen machen sich Hersteller von Lebensmitteln, Kosmetika oder Produkten des täglichen Bedarfs seit langem zu nutze. So können Cremes Silbersalze als Konservierungsmittel enthalten und Kühlschränke oder Sportsocken sowie andere Textilien mit Silberverbindungen ausgerüstet sein, um das Wachstum von Keimen zu unterdrücken oder um Geruchsbildung zu vermeiden. In jüngster Zeit werden auch vermehrt nanoskalige Silberverbindungen eingesetzt. Aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) ist eine Bewertung der mit einer breiten Anwendung von Nanosilber verbundenen gesundheitlichen Risiken derzeit noch nicht abschließend möglich.

Unter Nanopartikeln werden Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als 100 Nanometern (nm) verstanden. Einige besondere Eigenschaften dieser extrem kleinen Partikel machen sie für unterschiedliche Einsatzbereiche in Produkten interessant. Im Organismus können jedoch Nanopartikel zu unerwünschten Wirkungen führen. Das BfR sieht großen Forschungsbedarf zur Klärung grundlegender Fragen im Zusammenhang mit der Verwendung von nanoskaligem Silber als antimikrobiell wirkende Substanz: In welchem Maße kommen Verbraucher mit den nanoskaligen Silberteilchen in Kontakt, was bewirkt Nanosilber im Menschen und wie groß ist die Gefahr der Resistenzentwicklung und der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen?

Bekannt ist, dass die aus verschiedenen Silberverbindungen freigesetzten Silberionen die lebende Zelle auf unterschiedliche Weise schädigen können. Auf diesem Mechanismus beruht die antimikrobielle Wirkung von Silber. Eine besondere Situation stellt sich für Nanosilbermaterialien dar. Zwar beruht die antibakterielle Wirkung von Nanosilberpartikeln ebenfalls auf der Freisetzung von Silberionen. Aufgrund des sehr großen Oberflächen-Volumen-Verhältnisses und der Besonderheiten des Verhaltens im Körper ergeben sich möglicherweise zusätzliche Wirkmechanismen. Silber in einer Nanoformulierung kann außen an die Zelle angelagert wirken, aber auch biologische Barrieren durchdringen und in die Zelle eindringen. Diese intrazellulären Nanosilberpartikel bilden ein Depot, aus dem kontinuierlich Silberionen freigesetzt werden.

Das BfR empfiehlt Herstellern, auf die Verwendung von nanoskaligem Silber oder nanoskaligen Silberverbindungen in Lebensmitteln und Produkten des täglichen Bedarfs zu verzichten, bis die Datenlage eine abschließende gesundheitliche Risikobewertung zulässt und die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Produkten sichergestellt werden kann.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat anhand der aktuellen Datenlage geprüft, ob gesundheitliche Gründe dafür sprechen, bestimmte Verwendungen von Silberverbindungen in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff, von Silber als Lebensmittelfarbstoff sowie von Silber und einigen Silbersalzen zur Konservierung von Trinkwasser und als Konservierungsmittel für kosmetische Mittel neu zu bewerten.

2 Ergebnis

Silber, verschiedene Silbersalze sowie Silber in mikrokristalliner oder in nanopartikulärer Form sowie Silber an Nanopartikel gekoppelt werden als antimikrobielle Agentien in Medizinprodukten, in kosmetischen Produkten sowie in unterschiedlichen verbrauchernahen Produkten eingesetzt.

- (1) Bezüglich der Resistenzausbreitung bei Anwendung von Silberkationen und Nanosilbermaterialien besteht angesichts der lückenhaften Datenlage für eine wissenschaftliche Risikobewertung dringender Forschungsbedarf.
- (2) Aus der Sicht des BfR wird der Einsatz von Silber oder nanoskaligem Silber als Oberflächenbiozide als verzichtbar angesehen, weil durch eine Oberflächenausrüstung von Kunststoffen für den Lebensmittelkontakt mit den durch die 17. Verordnung zur Änderung der Bedarfsgegenständeverordnung zugelassenen Silberverbindungen kein über die üblichen Hygienemaßnahmen hinaus gehender Nutzen erreicht wird. Im Falle von nanoskaligem Silber oder nanoskaligen Silberverbindungen in Produkten empfiehlt das BfR auf die Verwendung zu verzichten, bis eine abschließende Bewertung der mit der Exposition des Verbrauchers verbundenen gesundheitlichen Risiken vorliegt.
- (3) Für Silber als Lebensmittelfarbstoff wird eine Re-Evaluierung vom ANS-Panel der EFSA in absehbarer Zeit durchgeführt. Was eine mögliche Verwendung von Silber in nanoskaliger Form betrifft, kann auf Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe verwiesen werden. Danach ist ein Lebensmittelzusatzstoff, der durch Anwendung von Nanotechnologie hergestellt wird, als ein neuer Zusatzstoff anzusehen. Dementsprechend ist ein neuer Eintrag in die Gemeinschaftsliste bzw. eine Änderung der Spezifikation erforderlich, bevor der Zusatzstoff in Verkehr gebracht werden darf. Aus Sicht des BfR wäre dazu jeweils eine Bewertung durch das ANS-Panel der EFSA erforderlich.
- (4) Im Hinblick auf die zugelassene Verwendung von Silberverbindungen für kosmetische Mittel sieht das BfR aktuell keine wissenschaftlich begründeten Hinweise auf eine Verbrauchergefährdung. Das BfR empfiehlt jedoch auf die Verwendung von nanoskaligem Silber in diesen Produkten bis zum Vorliegen einer abschließenden Sicherheitsbewertung zu verzichten. Nach der Europäischen Kosmetik-Verordnung von 2009 müssen kosmetische Mittel, die Nanomaterialien enthalten, ab dem 1. Januar 2013 der EU-Kommission vorab gemeldet werden.

Bis zur vollständigen Aufklärung der wesentlichen offenen Fragen zur Resistenzausbreitung im Zusammenhang mit der Anwendung von Silberverbindungen (z. B. standardisierte Testmethoden zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung, molekulare Mechanismen der bakteriziden Wirkung sowie der Resistenz, Epidemiologie der Resistenzausbreitung, Kinetik der Silberfreisetzung aus Produkten und Bedarfsgegenständen) empfiehlt das BfR den Einsatz von Silber, wie auch den Gebrauch anderer antimikrobiell wirksamer Substanzen, auf das unabdingbar notwendige Maß zu begrenzen. Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Silber in Kosmetika, Textilien, Reinigungsmitteln oder anderen verbrauchernahen Produkten sollte die Exposition minimiert und die tägliche Aufnahmemenge für Silber entsprechend den geltenden Empfehlungen und Grenzwerten nicht überschritten werden. Daher sollte auf die Verwendung von Silber verzichtet werden, wenn die Wirkung mit haushaltsüblichen hygienischen Maßnahmen erzielt werden kann. Das gilt auch für die Verwendung von Silber in Bekleidungstextilien für gesunde Verbraucher.

Das BfR empfiehlt generell auf den Einsatz von nanoskaligem Silber oder nanoskaligen Silberverbindungen in verbrauchernahen Produkten solange zu verzichten, bis die Datenlage eine abschließende Bewertung der mit der Exposition des Verbrauchers verbundenen gesundheitlichen Risiken erlaubt.

3 Begründung

3.1 Resistenzausbreitung durch breite Anwendung von Silberverbindungen einschließlich Nanosilbermaterialien?

Metallisches Silber und verschiedene Silberverbindungen werden als antimikrobielle Agentien in Medizinprodukten, in kosmetischen Produkten sowie in unterschiedlichen verbrauchernahen Produkten eingesetzt. Zunehmend erlangen dabei auch Anwendungen von Silber in mikrokristalliner Form, in nanopartikulärer Form oder an Nanopartikel gekoppeltes Silber an Bedeutung. Weiterhin werden metallisches Silber oder schwerlösliche Silberverbindungen als sogenanntes „Kolloidales Silber“ vermarktet. Die antibakterielle Wirkung von Silber geht von Silberionen aus, die in wässrigem Milieu durch Lösung freigesetzt werden. Sie beruht nahezu ausschließlich auf Ag^+ -Ionen. Ag^{2+} und Ag^{3+} -Ionen sind biologisch unwirksam, weil sie unlösliche, nicht bioverfügbare Komplexe bilden. Silberionen führen zur Entkopplung der Atmungskette, binden zudem an Aminosäure-Reste von zellulären Proteinen (SH-, NH_2 -, Imidazol-, Phosphat- und Carboxyl-Gruppen) und an DNA. Weitere cytotoxische Effekte entstehen infolge der Auslösung von oxidativem Stress.

Eine besondere Situation stellt sich für Nanosilbermaterialien dar. Zwar beruht die antibakterielle Wirkung von Nanopartikeln ebenfalls auf der Freisetzung von einwertigen Silberkationen. Aufgrund des sehr großen Oberflächen-Volumen-Verhältnisses und Besonderheiten der Toxikokinetik im Organismus ergeben sich möglicherweise zusätzliche Wirkmechanismen. Silber in einer Nanoformulierung kann außen an die Zelle angelagert wirken, aber auch biologische Barrieren durchdringen. Intrazelluläre Nanosilberpartikel bilden ein Depot, aus dem kontinuierlich Silberionen freigesetzt werden. Daher ist ein gegenüber anderen Applikationsformen verändertes toxikologisches Wirkprofil zu erwarten¹.

Lok *et al.*² konnten am Beispiel von partiell oxidiertem Nanosilber zeigen, dass die bakterizide Wirkung bei entsprechend hoher Konzentration durch sehr kleine Partikel (1-12 nm) vermittelt wird. Obwohl die Konzentrationsangaben für Nanosilber in der Publikation nicht nachvollziehbar sind, zeigt sich eine drastische Abnahme der bakteriziden Wirkung von partiell oxidiertem Nanosilber bei Partikeln größer als 12 nm. Es ist wissenschaftlich belegt, dass unterschiedliche physikalisch-chemische Faktoren die toxikologischen Eigenschaften von Nanomaterialien stark beeinflussen. So ist der bakterizide Effekt von nanoskaligem Silber abhängig von der Konzentration, der Form (sphärisch, stab-, würfel- oder fadenförmig, unregelmäßig, Nanofilm) sowie von der Oberflächenreaktivität³. Die toxikologischen Eigenschaften solcher Nanomaterialien werden allerdings nur zum Teil durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften bestimmt. In biologischen Systemen treten zusätzlich biophysikochemische Interaktionen zwischen der Oberfläche der Nanopartikel und den Bestandteilen im Zellmilieu (Nano-Bio-Interface) auf. Diese Interaktionen können u. a. zur Adsorption von Substanzen führen, wodurch sich die toxikologischen Eigenschaften dieses gleichsam „beschichteten“ Partikels (Coating) ändern können. Die Veränderung der Oberfläche durch Salze und organische Verbindungen kann dazu führen, dass die bakterizide Wirkung in physiologischer Umgebung abgeschwächt wird oder vollständig unterbleibt. Die bakterizide Wirkung zum Beispiel von oxidierten Nanosilberpräparationen nimmt in organischen Medien, bei hoher Salzkonzentration und bei sehr hoher Serumkonzentration *in vitro* ab². Ist jedoch die

Konzentration der an Nanomaterialien gebundenen oder der freien Silberkationen zu gering, können Bakterien bei nicht bakteriziden Konzentrationen Resistenzen entwickeln. In den meisten in Zellkultur verwendeten physiologischen Medien lösen sich Silberkationen aus Nanosilbermaterialien nur in geringem Maße (etwa 0,1 % aus oxidiertem sphärischen Nanosilber²). Durch den Zusatz von geeigneten Substanzen kann die antimikrobielle Wirkung moduliert werden, in dem die Bioverfügbarkeit für kationische Silberkomplexe beeinflusst wird⁴. Die Wirksamkeit einer antibakteriell wirksamen Substanz wird zumeist als minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert/MIC-Wert) bestimmt. Der MHK-Wert gibt die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffs oder einer Wirkstoffkombination an, bei der das Wachstum des Testkeims gehemmt wird. Silberionen hemmen das mikrobielle Wachstum in einem Konzentrationsbereich zwischen 8 bis 100 ppm, wobei Gram-negative Bakterien eine niedrigere minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert/MIC-Wert) aufweisen als Gram-positive Bakterien⁵. Für viele Antibiotika ist dokumentiert, dass ihre Verwendung neben dem therapeutischen Nutzen auch zur Selektion resistenter Erreger führen kann. Entsprechend haben mit dem vermehrten Einsatz dieser Substanzen sowohl die Resistenzrate gegen einzelne Antibiotika sowie die Prävalenz multiresistenter Erreger weltweit stetig zugenommen. Für die Resistenz gegenüber Silberionen muss die Situation differenzierter betrachtet werden.

Die systematische Untersuchung von Mikroorganismen zeigt, dass bei Gram-negativen und Gram-positiven Bakterien-Spezies sowie bei Hefen und Pilzen Mechanismen existieren, die sie gegen die Wirkung von Silberionen resistent werden lassen. Resistenzen gegen Silberionen sind zum Beispiel nach klinischen Anwendungen (Aufreten resistenter Keime in der Hautflora nach Therapie von Verbrennungswunden mit Silber-haltigen Wundauflagen oder in der Mundflora bei Patienten mit Silber-haltigen Amalgamzahnfüllungen) aber auch bei Isolaten aus der Umwelt (Silber-haltige Abwässer aus der Photoindustrie, Silberminen) seit langem bekannt. Die molekularen Mechanismen der Resistenz gegenüber Silber sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein aus Krankenhausisolaten des Gram-negativen Bakteriums *Salmonella typhimurium* isoliertes Resistenzsystem wird von einem konjugativ übertragbaren Plasmid kodiert. Das 182 kB umfassende Plasmid pMG101 gehört zur Plasmidinkompatibilitätsklasse IncH1. Die insgesamt 9 für die Ausbildung einer Silber-Resistenz bedeutsamen Gene auf diesem Plasmid kodieren zwei periplasmatische Metallbindepoteine, zwei Effluxpumpen und zwei Regulationsproteine zur transkriptionalen Regulation der Expression der Silberresistenzgene⁶. Zwar konnte gezeigt werden, dass das Plasmidsystem auf verschiedene *Enterobacteriaceae* konjugativ übertragen werden kann, jedoch führte die Anwesenheit des Plasmids nicht in allen Fällen zur Ausbildung einer Silberresistenz. Bei der Ausbreitung einer pMG101-vermittelten Silberresistenz wäre eine Multiresistenz zu erwarten, da auf dem Plasmid zusätzlich Resistenzsysteme gegen Quecksilber und Tellurit sowie gegen die Antibiotika Ampizillin, Chloramphenicol, Tetrazyklin, Streptomycin und Sulfonamide kodiert liegen^{4, 7, 8}. Für die Silberresistenz in *Pseudomonas aeruginosa* ist ebenfalls vermutlich ein Plasmid-vermitteltes Resistenz-System verantwortlich⁹. In Silber-resistenten Umweltisolaten von *Acinetobacter baumannii* konnte ein weiteres Resistenz-System isoliert werden, das von dem 54 kB großen Plasmid pUPI199 vermittelt wird. Die Präsenz des auf *E. coli* konjugativ übertragbaren Plasmids verleiht ausschließlich Resistenz gegenüber Silberionen¹⁰. Li et al. (1997) konnten durch schrittweise Selektion von *E. coli* ein chromosomal kodiertes Silber-Efflux-System (postuliert wurden chromosomal kodierte *silA*- und *silP*-Homologe) induzieren¹¹. Das spontane Auftreten einer Silberresistenz durch Mutation wird, offenbar aufgrund der vielfältigen Wirkmechanismen der Silberionen, als unwahrscheinlich angesehen. So konnten Maple et al. mit Silber-Sulfadiazin (SSD) keine Silber-resistenten Mutanten isolieren¹². Systematische Versuche, eine Silberresistenz durch Selektion von spontanen Mutanten mit Hilfe von metallischem Silber, Nanosilber oder Silberverbindungen zu erzielen, sind dem BfR bisher nicht bekannt.

Bei der breiten Verwendung von Silber muss von einer Selektion Silber-resistenter Erreger ausgegangen werden. Falls zusätzlich die Ausbreitung von weiteren Resistenzen gefördert wird, sollte sowohl die Resistenz gegen Silber als auch die Prävalenz multiresistenter Erreger stetig zunehmen. Bisher sind nur wenige Daten aus systematischen epidemiologischen Erhebungen zur Ausbreitung der Resistenz gegenüber Silberionen verfügbar, um hier gesicherte Feststellungen treffen zu können. Aktuelle Arbeiten von Woods *et al.* (2009) zeigen eine geringe Prävalenz der Silberresistenz. In 3,5 % von insgesamt 172 Wundisolaten waren Silberresistenz-Determinanten nachweisbar. Die Silberresistenz-Determinanten wurden nur in *Enterobacter cloacae*-Isolaten identifiziert und die Isolate zeigten eine nur geringfügig erhöhte Silber-Resistenz¹³. Dies könnte darauf hindeuten, dass das Plasmid bzw. die Expression der darauf kodierten Resistenzfaktoren aufgrund genetischer Einschränkungen auf bestimmte Speziesgruppen beschränkt bleibt.

Auch Chopra *et al.* (2007) fanden, dass Silberresistenz-Plasmide nur selten übertragen und in Spezies etabliert werden¹⁴. Die Resistenz bleibt zudem nur in Anwesenheit von Silberionen (40 ppm) erhalten¹⁵. Chopra verweist auf bislang weniger als 20 dokumentierte Fälle einer klinisch relevanten Silberresistenz seit 1975¹⁶. In einer Studie von Loh *et al.* (2009) wurden 33 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und 8 Methicillin-resistente Coagulase-negative *Staphylococci* (MR-CNS) aus verschiedenen Quellen (Hund, Pferd, Mensch) auf Anwesenheit von Silberresistenzgenen hin untersucht. Vor allem Haustiere werden als Quelle für MRSA-Infektionen angesehen. Nur in 6 % der Isolate konnte das Silberresistenz-Gen *siE* (periplasmatisches Metallbindepotein) nachgewiesen werden. Weitere Gene (*siS* und *siP*), die typischerweise zusammen mit *siE* auftreten, wurden nicht gefunden¹⁷. Die Sensitivität der *siE*-positiv getesteten Isolate unterschied sich nicht von der Sensitivität der *siE*-negativen Isolate. Die geringe Prävalenz zusammen mit dem Befund, nur das Silberresistenz-Gen *siE* identifizieren zu können, deutet darauf hin, dass die Mechanismen der Ausbreitung von Resistenzen gegen Silber noch nicht vollständig verstanden sind.

Angesichts der lückenhaften Datenlage besteht zur Verbesserung der Bewertungslage dringender Forschungsbedarf. Zum einen sind umfassende epidemiologische Studien zur Ausbreitung der Resistenz gegenüber Silberionen erforderlich, um die gesundheitlichen Risiken im Zusammenhang mit der breiten Anwendung von Silber abschätzen zu können. Wie die Darstellung der aktuellen Datenlage aus der wissenschaftlichen Literatur zeigt, muss die Resistenzsituation für Silberionen differenziert betrachtet werden. Anders als zum Beispiel im Falle des Triclosan, das die Selektion von multiresistenten Keimen durch Überexpression entsprechender Effluxpumpen fördern kann, erlauben die wenigen experimentellen Arbeiten zur Resistenzsituation für Silber keine eindeutige Aussage, ob die Exposition gegenüber Silberionen die Ausbildung von Kreuzresistenzen unterstützt¹⁸. Lediglich bei der Ausbreitung der pMG101-vermittelten Silberresistenz ist aufgrund der Präsenz zusätzlicher Resistenzsysteme auf dem Plasmid eine Multiresistenz zu erwarten. Eindeutige experimentelle Belege fehlen bislang allerdings. Eine Resistenzbildung gegenüber Antibiotika bei gleichzeitiger Silberexposition ist zwar selten, aber in klinischer Umgebung offenbar nicht unmöglich. Entsprechende Befunde stammen allerdings aus Experimenten die mehr als 30 Jahre zurückliegen¹⁹.

Eine international harmonisierte Methode zur Erhebung der MIC für Silberkationen für regulatorische Zwecke existiert aktuell nicht. Daher sind standardisierte, zum Beispiel durch das EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) bzw. das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) akzeptierte Testmethoden zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung von Silber dringend erforderlich. Die Literaturangaben für MHK-Werte schwanken je nach verwendetem Testorganismus (Tabelle 1), der verwendeten Substanz sowie den Versuchsbedingungen (z.B. der Chloridionen-Konzentration).

Tabelle 1: MIC-Bereiche für unterschiedliche Testorganismen

Organismus	MIC-Bereich
<i>Staphylococcus aureus</i> ²⁰	8-80 ppm AgNO ₃
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ²⁰	8-70 ppm AgNO ₃
Gram-positive und Gram-negative Bakterienisolate ²¹	2,7->5440 ppm AgNO ₃

Für die Beurteilung der bakteriziden Wirkung ist die Konzentration an freigesetzten Silberionen über die Zeit ein wesentliches Kriterium. Die Kinetik der Silberfreisetzung aus Produkten und Bedarfsgegenständen ist in vielen Fällen aber nicht geklärt. Da Silberionen durch Bindung an Chlorid-, Phosphat- und Sulfat-Ionen sehr effizient gebunden werden, sollte Silber als antimikrobielles Agens nur in einer Form eingesetzt werden, in der es kontinuierlich und in ausreichend hoher Menge (MHK-Wert/MIC-Wert) freigesetzt wird. In Wundaufgaben zur bakteriziden Wirkung wird eine Freisetzungsrate von kationischem Silber von mindestens 70-100 ppm empfohlen²⁰. Eine sichere bakterizide Wirkung durch Silber kann ohne geeignete Formulierungen zur Verbesserung der Freisetzung nur im direkten Kontakt mit Nanomaterialien erfolgen²². Produkte, die keine ausreichend hohe Freisetzungsrate von Silberionen erreichen, könnten eine Resistenzbildung fördern.

Für nanoskaliges Silber sind grundlegende Fragen zur Toxikologie und Toxikokinetik nach Exposition des Verbrauchers noch nicht untersucht, so dass die mit der Anwendung von nanoskaligem Silber verbundenen gesundheitlichen Risiken bisher nicht bewertet werden können. Auch hier besteht dringender Forschungsbedarf.

Bis zur vollständigen Aufklärung der wesentlichen offenen Fragen zur Resistenzausbreitung im Zusammenhang mit der Anwendung von Silberverbindungen (z. B. standardisierte Testmethoden zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirkung, molekulare Mechanismen der bakteriziden Wirkung sowie der Resistenz, Epidemiologie der Resistenzausbreitung, Kinetik der Silberfreisetzung aus Produkten und Bedarfsgegenständen) empfiehlt das BfR den Einsatz von Silber, wie auch den Gebrauch anderer antimikrobiell wirksamer Substanzen, auf das unabdingbar notwendige Maß zu begrenzen. Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Silber in Kosmetika, Textilien, Reinigungsmitteln oder anderen verbrauchernahen Produkten sollte die Exposition minimiert und die tägliche Aufnahmemenge für Silber entsprechend den geltenden Empfehlungen und Grenzwerten nicht überschritten werden. Daher sollte auf die Verwendung von Silber verzichtet werden, wenn die Wirkung mit haushaltsüblichen hygienischen Maßnahmen erzielt werden kann. Das gilt auch für die Verwendung von Silber in Bekleidungstextilien für gesunde Verbraucher.

Das BfR empfiehlt generell auf den Einsatz von nanoskaligem Silber oder nanoskaligen Silberverbindungen in verbrauchernahen Produkten solange zu verzichten, bis die Datenlage eine abschließende Bewertung der mit der Exposition des Verbrauchers verbundenen gesundheitlichen Risiken erlaubt.

3.2 Silberverbindungen in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff

Von der EFSA wurde aufgrund toxikologischer Aspekte für Silber ein spezifischer Migrationsgrenzwert (SML) von 50 ppb (0,05 mg/kg) festgelegt. Diese Konzentration an Silber im Lebensmittel liegt um mehrere Größenordnungen unter den MIC-Werten. Zudem ist damit zu rechnen, dass Ag⁺-Ionen durch Bindung an SH-, NH₂-, Imidazol-, Phosphat- und Carboxyl-Gruppen von Lebensmittelbestandteilen oder durch Bildung unlöslicher Komplexe in eine

biologisch unwirksame Form überführt werden. Damit ist bei dieser Konzentration nicht von einem Einfluss auf die Mikroorganismen-Population auszugehen.

Es wird jedoch in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass aus der Sicht des BfR durch eine Oberflächenausrüstung von Kunststoffen für den Lebensmittelkontakt mit den durch die 17. Verordnung zur Änderung zur Bedarfsgegenständeverordnung zugelassenen Silberverbindungen kein über die üblichen Hygienemaßnahmen hinaus gehender Nutzen erreicht wird. Der Einsatz dieser Oberflächenbiozide wird deshalb als verzichtbar angesehen. Das BfR hat darauf bereits unter anderem in seiner Stellungnahme 007/2006 (abrufbar unter: http://www.bfr.bund.de/cm/208/antimikrobielle_innenraumbeschichtung_bei_kuehlschraenken_ist_ueberfluessig.pdf) hingewiesen.

Im Falle von nanoskaligem Silber oder nanoskaligen Silberverbindungen in Produkten empfiehlt das BfR auf die Verwendung zu verzichten bis eine abschließende Bewertung der mit der Exposition des Verbrauchers verbundenen gesundheitlichen Risiken vorliegt.

3.3 Silber und Silbersalze als Lebensmittelfarbstoff oder als Zusatz zur Konservierung von Trinkwasser

3.3.1 Sachstand

Gemäß Anlage 1 Teil B der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung (ZZuV) ist Silber (E 174) als Farbstoff für Überzüge von Süßwaren, zur Verzierung von Pralinen und für Liköre *quantum satis* zugelassen. Gemäß Anlage 6a in Verbindung mit § 6a der ZZuV sind Silber (E 174), Silberchlorid, Silbersulfat, Natriumsilberchloridkomplex und Silbernitrat (einschließlich ihrer Ionen, sofern diese durch Ionenaustauscher oder Elektrolyse zugefügt werden) für den Zusatz zu Trinkwasser nach Verlassen der in § 8 der Trinkwasserverordnung genannten Entnahmestellen zur Konservierung nur bei nicht systematischem Gebrauch in einer Höchstmenge von 0,08 mg/L, berechnet als Silber, zugelassen. Ein Antrag des Landes Hessen in dem Rechtssetzungsverfahren zur zweiten Verordnung zur Änderung zuzustoffrechtlicher Vorschriften enthält in der Begründung nähere Angaben zur Verwendung von Silber und Silberverbindungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Wasserfiltern. Darin heißt es:

„Bei der Verwendung bestimmter auf dem Markt befindlicher Wasserfilter zur Entsalzung von Trinkwasser für die Zubereitung von Kaffee und Tee werden, um zunächst ein Verkeimen des Filtermaterials zu verhindern, Silber und Silberverbindungen zugesetzt. Die im Filtermaterial befindlichen Silberverbindungen werden von dem zu entsalzenden Wasser darüber hinaus teilweise ausgewaschen (Migration) und gelangen so in das derart behandelte Trinkwasser. Dieses Auswaschen wird technologisch definiert so gesteuert, dass Silber bewusst dem behandelten Wasser unterhalb der geltenden Höchstmenge zugesetzt wird, um auch das gefilterte Wasser für eine längere Standzeit zu konservieren. Insofern handelt es sich neben der stattfindenden Migration auch um einen gezielten Zusatz von Stoffen zu Lebensmitteln zu einem technologischen Zweck. Der Übergang von Silber und Silberverbindungen in das aufbereitete Lebensmittel Trinkwasser ist demnach aktiv gewollt und nicht lediglich auf eine Migration zurückzuführen. Damit unterliegt diese Art der Anwendung von Silber und Silberverbindungen dem vorliegenden Rechtssetzungsvorhaben.“²³“

In der Antragsbegründung wird außerdem ausgeführt, dass entsprechende Geräte in Großküchen, Restaurants und auch im Haushalt zum Einsatz kommen können.

3.3.2 Bewertung

Das BfR wurde vom BMELV nun gebeten zu prüfen, ob aus Sicht der Risikobewertung die Zulassung von Silber als Lebensmittelfarbstoff sowie die Zulassung von Silber und einigen Silbersalzen zur Konservierung von Trinkwasser nach der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung zu revidieren sind. Dazu nimmt das BfR wie folgt Stellung.

Das Scientific Committee for Food (SCF) hat die Verwendung von Silber als Lebensmittelfarbstoff 1975 bewertet. Eine Spezifikation war nicht verfügbar. Wegen der unzureichenden Datenlage hat das SCF keinen ADI abgeleitet, hielt aber die Verwendung von Silber zur Färbung von Lebensmitteloberflächen und Dekorationsüberzügen für akzeptabel²⁴. Das SCF hat 1983 erneut mehrere Farbstoffe bewertet und sah keinen Anlass, die Stellungnahme zu Silber von 1975 zu modifizieren²⁵.

Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) hat sich 1977 mit der Verwendung von Silber als Lebensmittelfarbstoff ebenfalls im Rahmen der Bewertung verschiedener Farbstoffe befasst und die verfügbaren Daten in einer Monographie zusammengestellt, jedoch keine abschließende Bewertung vorgenommen und die Entscheidung hinsichtlich der Ableitung eines ADI vertagt^{26, 27}.

In dem Bericht, der im Jahr 2000 im Auftrag des Nordic Council of Ministers zum Status der Risikobewertungen der in der EU zugelassenen Zusatzstoffe erstellt wurde, heißt es, dass die Silber-Aufnahme, die auf eine Verwendung als Zusatzstoff zurückzuführen ist, gering ist und dass die Verwendung von Silber bei den gegebenen Verwendungsbedingungen deshalb als akzeptabel angesehen werden kann, obwohl die toxikologischen Daten begrenzt sind. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Re-Evaluierung nicht erforderlich sei.²⁸

Das BfR hat geprüft, ob gegen den bisherigen Einsatz von Silbersalzen zur Konservierung von gespeichertem Wasser in Kleinanlagen nach § 3 Nr. 2 Buchstabe b der Trinkwasserverordnung von 2001 gesundheitliche Bedenken bestehen, wobei auch die möglichen mikrobiologischen Gefahren in die Bewertung einbezogen wurden, die bei einem Verwendungsverbot entstehen könnten. Das BfR hat dabei auch eine unrealistische Worst-Case-Annahme berücksichtigt, bei der ein Verbraucher von seinem ersten bis zum 70. Lebensjahr täglich 2 Liter Wasser aus Kleinanlagen trinkt, wobei die nach Aufbereitung zulässige Silberhöchstkonzentration von 0,080 mg/L ausgeschöpft ist. Das BfR kam zu dem Ergebnis, dass gegen den Einsatz von Silbersalzen gemäß Teil III b der Liste der Aufbereitungsstoffe und Desinfektionsverfahren nach § 11 Trinkwasserverordnung (Stand Januar 2003) keine gesundheitlichen Bedenken bestehen.

Das BfR weist darauf hin, dass eine Re-Evaluierung der Verwendung von Silber als Lebensmittelfarbstoff sowie von Silber und einigen Silbersalzen zur Konservierung von Trinkwasser unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten einschließlich der publizierten Literatur aufwändig ist und nicht kurzfristig durchgeführt werden kann. Das BfR macht aber darauf aufmerksam, dass eine Akkumulation von Silber im Kleinhirn und Muskelgewebe von Mäusen beobachtet wurde, die radioaktiv markiertes Silber mit dem Trinkwasser in einer Konzentration von 0,03 mg/L über einen Zeitraum von ein bzw. zwei Wochen erhielten²⁹. Diese Konzentration ist niedriger als die Höchstmenge von 0,08 mg/L, die für Silber zur Konservierung von Trinkwasser zugelassen ist. Andererseits diskutieren die Autoren aber auch, dass die Silberkonzentrationen in Human-Gewebe einschließlich Hirngewebe nach Untersuchungen von Drasch *et al.* (1995)³⁰ stark variieren können (mehr als 100fach) und in der gleichen Größenordnung liegen wie die in Mäusen beobachteten Konzentrationen. Ob dieser an Mäusen beobachtete Befund für die Verbrauchergesundheit relevant ist und eine Änderung der

Zulassung von Silber als Lebensmittelfarbstoff und zur Konservierung von Trinkwasser rechtfertigt, lässt sich nicht kurzfristig klären. Das BfR wird deshalb diese Befunde auch mit der BfR-Kommission für Lebensmittelzusatzstoffe, Aromastoffe und Verarbeitungshilfsstoffe diskutieren.

Das BfR weist auch darauf hin, dass bislang keine Informationen über Verwendungsmengen von Silber als Lebensmittelfarbstoff vorliegen. Es ist bisher auch nicht bekannt, in welchem Umfang Silber zur Konservierung von Trinkwasser eingesetzt wird.

Es ist zu erwarten, dass eine Re-Evaluierung der Verwendung von Silber als Lebensmittelfarbstoff vom ANS-Panel der EFSA in absehbarer Zeit durchgeführt wird, da die Farbstoffe im Re-Evaluierungsprogramm der EFSA eine hohe Priorität haben.

Was eine mögliche Verwendung von Silber in Form von Nanopartikeln anbelangt, kann hinsichtlich der Frage, ob aus Sicht der Risikobewertung die Zulassung von Silber als Lebensmittelfarbstoff sowie die Zulassung von Silber und einigen Silbersalzen zur Konservierung von Trinkwasser nach der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung zu revidieren ist, auf Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe verwiesen werden. Danach ist ein Lebensmittelzusatzstoff, der durch Anwendung von Nanotechnologie hergestellt wird, als ein neuer Zusatzstoff anzusehen. Dementsprechend ist ein neuer Eintrag in die Gemeinschaftsliste bzw. eine Änderung der Spezifikation erforderlich, bevor der Zusatzstoff in Verkehr gebracht werden darf. Aus Sicht des BfR wäre dazu jeweils eine Bewertung durch das ANS-Panel der EFSA erforderlich.

3.4 Verwendung von Silberverbindungen für kosmetische Mittel

Silberverbindungen sind in der Kosmetik-Verordnung gemäß Anlage 2, Teil A, in Form des Silbernitrats zur Färbung von Wimpern oder Augenbrauen bis zu einer zulässigen Höchstkonzentration im kosmetischen Fertigerzeugnis von 4% erlaubt. Ferner ist gemäß Anlage 6 (zu § 3a) Silberchlorid, aufgebracht auf Titandioxid als Konservierungsstoff für kosmetische Mittel, bis zu einer zulässigen Höchstkonzentration im kosmetischen Fertigerzeugnis von 0,004% berechnet als AgCl erlaubt. Ausgenommen sind Erzeugnisse für Kinder unter 3 Jahren sowie eine Verwendung in Mundpflegemitteln und in Erzeugnissen, die um die Augen oder auf die Lippen aufgetragen werden. Das BfR hat aktuell im Hinblick auf die zugelassene Verwendung von Silberverbindungen für kosmetische Mittel keine wissenschaftliche begründeten Hinweise auf eine Verbrauchergefährdung.

Im Hinblick auf nanoskaliges Silber oder nanoskalige Silberverbindungen empfiehlt das BfR auf die Verwendung in diesen Produkten bis zum Vorliegen einer abschließenden Sicherheitsbewertung zu verzichten. Im Übrigen wird darauf hingewiesen, dass nach der Europäischen Kosmetik-Verordnung von 2009, kosmetische Mittel, die Nanomaterialien enthalten, ab dem 1. Januar 2013 der EU-Kommission vorab gemeldet werden müssen.

4 Referenzen

1. Wijnhoven, S. W. P., Peijnenburg, W. J. G. M., Herberts, C. A., Hagens, W. I., Oomen, A. G., Heugens, E. H. W., Roszek, B., Bisschops, J., Gosens, I., Van De Meent, D., Dekkers, S., De Jong, W. H., van Zijverden, M., Sips, A. n. J. A. M. & Geertsma, R. E. (2009). Nano-silver - a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology* **3**, 109-138.
2. Lok, C. N., Ho, C. M., Chen, R., He, Q. Y., Yu, W. Y., Sun, H., Tam, P. K., Chiu, J. F. & Che, C. M. (2007). Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J Biol Inorg. Chem* **12**, 527-534.
3. Pal, S., Tak, Y. K. & Song, J. M. (2007). Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* **73**, 1712-1720.
4. Gupta, A., Maynes, M. & Silver, S. (1998). Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* **64**, 5042-5045.
5. Edwards-Jones, V. (2009). The benefits of silver in hygiene, personal care and health-care. *Lett Appl Microbiol* **49**, 147-152.
6. Silver, S. (2003). Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* **27**, 341-353.
7. Gupta, A., Phung, L. T., Taylor, D. E. & Silver, S. (2001). Diversity of silver resistance genes in IncH incompatibility group plasmids. *Microbiology* **147**, 3393-3402.
8. Gupta, A., Matsui, K., Lo, J. F. & Silver, S. (1999). Molecular basis for resistance to silver cations in *Salmonella*. *Nat Med* **5**, 183-188.
9. Bridges, K., Kidson, A., Lowbury, E. J. & Wilkins, M. D. (1979). Gentamicin- and silver-resistant *Pseudomonas* in a burns unit. *Br Med J* **1**, 446-449.
10. Deshpande, L. M. & Chopade, B. A. (1994). Plasmid mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Biometals* **7**, 49-56.
11. Li, X. Z., Nikaido, H. & Williams, K. E. (1997). Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag⁺ and are deficient in porins. *J Bacteriol.* **179**, 6127-6132.
12. Maple, P. A., Hamilton-Miller, J. M. & Brumfitt, W. (1992). Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob. Chemother.* **29**, 661-668.
13. Woods, E. J., Cochrane, C. A. & Percival, S. L. (2009). Prevalence of silver resistance genes in bacteria isolated from human and horse wounds. *Vet Microbiol* **138**, 325-329.
14. Chopra, I. (2007). The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob. Chemother.* **59**, 587-590.
15. Annear, D. I., Mee, B. J. & Bailey, M. (1976). Instability and linkage of silver resistance, lactose fermentation, and colony structure in *Enterobacter cloacae* from burn wounds. *J Clin Pathol* **29**, 441-443.
16. Chopra, I. (2007). The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob. Chemother.* **59**, 587-590.

17. Loh, J. V., Percival, S. L., Woods, E. J., Williams, N. J. & Cochrane, C. A. (2009). Silver resistance in MRSA isolated from wound and nasal sources in humans and animals. *Int Wound. J* **6**, 32-38.
18. Percival, S. L., Bowler, P. G. & Russell, D. (2005). Bacterial resistance to silver in wound care. *J Hosp Infect* **60**, 1-7.
19. McHugh, G. L., Moellering, R. C., Hopkins, C. C. & Swartz, M. N. (1975). *Salmonella typhimurium* resistant to silver nitrate, chloramphenicol, and ampicillin. *Lancet* **1**, 235-240.
20. Chopra, I. (2007). The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob. Chemother.* **59**, 587-590.
21. Ip, M., Lui, S. L., Chau, S. S., Lung, I. & Burd, A. (2006). The prevalence of resistance to silver in a Burns unit. *J Hosp Infect* **63**, 342-344.
22. Morones, J. R., Elechiguerra, J. L., Camacho, A., Holt, K., Kouri, J. B., Ramirez, J. T. & Yacaman, M. J. (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology* **16**, 2346-2353.
23. Bundesrat (2007). Antrag des Landes Hessen. Zweite Verordnung zur Änderung zuzustoffrechtlicher Vorschriften. *Drucksache* **285/1/07**.
24. Scientific Committee for Food (SCF) (1975). Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food. First series. Report of the Scientific Committee for Food on the revision of the directive on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption. *Opinion expressed 27 June 1975*.
25. Scientific Committee for Food (SCF) (1983). Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food. Fourteenth series. Report of the Scientific Committee for Food on colouring matters authorized for use in foodstuffs intended for human consumption. *Opinion expressed 7 July 1983*.
26. World Health Organization (WHO) (1978). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Geneva, 18-27 April 1977. Evaluation of certain food additives (Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). *WHO Technical Report Series* **617**.
27. World Health Organization (WHO) (1977). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) Geneva, 18-27 April 1977. Summary of toxicological data of certain food additives. *WHO Food Additives Series* **12**.
28. Nordic Council of Ministers (2002). Food Additives in Europe 2000 - Status of safety assessments of food additives presently permitted in the EU.
29. Pelkonen, K. H., Heinonen-Tanski, H. & Hanninen, O. O. (2003). Accumulation of silver from drinking water into cerebellum and musculus soleus in mice. *Toxicology* **186**, 151-157.
30. Drasch, G., Gath, H. J., Heissler, E., Schupp, I. & Roeder, G. (1995). Silver concentrations in human tissues. their dependence on dental amalgam and other factors. *J Trace Elem. Med Biol* **9**, 82-87.