

Sicherheitsrelevante Aspekte bei Nahrungsergänzungsmitteln

Rainer Ziegenhagen

Nahrungsergänzungsmittel

Definition (§ 1 NemV)

(1) Nahrungsergänzungsmittel im Sinne dieser Verordnung ist ein **Lebensmittel**, das

1. dazu bestimmt ist, **die allgemeine Ernährung zu ergänzen**,
2. ein **Konzentrat** von
Nährstoffen oder
sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung
allein oder in Zusammensetzung darstellt und
3. in **dosierter Form**, insbesondere in Form von Kapseln, Pastillen, Tabletten usw.
zur Aufnahme in **abgemessenen kleinen Mengen**,
in den Verkehr gebracht wird.

(2) **Nährstoffe** im Sinne dieser Verordnung sind Vitamine und Mineralstoffe,
einschließlich Spurenelemente.

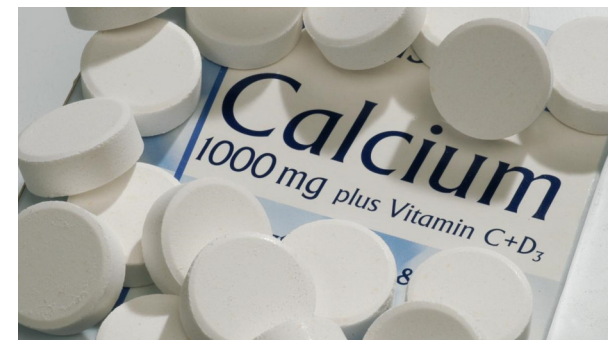
Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln

Vitamine und Mineralstoffe

Festgelegt welche Mineralstoffe und Vitamine zugesetzt werden dürfen

Festgelegt welche Mineralstoff-/ Vitaminverbindungen verwendet werden dürfen

Bisher **keine Höchstmengen** festgesetzt



Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln

Sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung („sonstige Stoffe“)

- z. B. Aminosäuren, Ballaststoffe, Fettsäuren, Substanzen tierischer Herkunft [Glucosamin, Chondroitin usw.], Zubereitungen aus Pflanzen („Botanicals“) oder Pilzen, Algenprodukte usw.

Keine spezielle Regelung welche Stoffe im Einzelnen als „sonstige Stoffe“ Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden dürfen (ggfs. Einzelfallprüfung ob neuartiges Lebensmittel, Arzneimittel, Betäubungsmittel/psychotroper Stoff vorliegt)

Bisher **keine Höchstmengen** festgesetzt

aber: Artikel 14 der Verordnung (EG) 178/2002 muss eingehalten werden



Sicherheitsbewertung von Nahrungsergänzungsmitteln

Schwierigkeiten

Keine rechtlichen oder durchsetzbaren, allgemein anerkannten Vorgaben welche wissenschaftlichen Untersuchungen zur Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln und deren Inhaltsstoffe vorliegen müssen

Keine rechtlichen oder durchsetzbaren, allgemein anerkannten Vorgaben zur Ableitung gesundheitlich basierter Höchstmengen
z. B. Studienart (Tier-/Humanstudie)
Anwendung und/oder Höhe von (Un)Sicherheitsfaktoren

Fragen zur wissenschaftlichen Qualität vorliegender Untersuchungen



Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren (Branched-chain Amino Acids, BCAA)

www.bfr.bund.de



Bundesinstitut für Risikobewertung

DOI 10.17590/20191220-112658

Nahrungsergänzungsmittel - Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren können bei hoher Aufnahme die Gesundheit beeinträchtigen

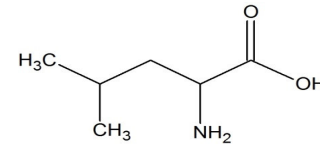
Stellungnahme Nr. 052/2019 des BfR vom 20. Dezember 2019¹

Leucin, Isoleucin und Valin bilden die Gruppe der verzweigtkettigen Aminosäuren (Branched Chain Amino Acids, kurz BCAA). Sie sind als Proteinbausteine natürliche Bestandteile proteinhaltiger Lebensmittel wie zum Beispiel von Fleisch, Fisch oder Hülsenfrüchten. BCAA werden bei einer üblichen Ernährung immer in Verbindung mit weiteren Aminosäuren aufgenommen. BCAA können aus diesem natürlichen Verbund herausgelöst und isoliert, einzeln oder miteinander kombiniert aufgenommen werden, zum Beispiel in Form bestimmter Nah-

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

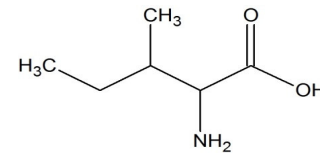
Leucin

$C_6H_{13}NO_2$, relative Molekülmasse: 131, 17



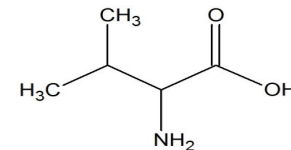
Isoleucin

$C_6H_{13}NO_2$, relative Molekülmasse: 131, 17.



Valin

$C_5H_{11}NO_2$, relative Molekülmasse: 117, 15.



Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Aminosäurezufuhren aus Nahrungsproteinen versus isolierte Aminosäuren

- Bisher **keine** Belege, dass **Zufuhren von Aminosäuren, die aus dem üblichen oder hohen Verzehr von Proteinen aus Lebensmitteln** herrühren, gesundheitliche Risiken darstellen
cave: - Proteinzufuhren sind nicht in jeder beliebigen Höhe gesundheitlich unbedenklich,
- gesundheitliche Risiken sind dann jedoch nicht auf einzelne proteinogene Aminosäuren zurückzuführen
- Bei **isolierten Zufuhren, einzelner Aminosäuren**, die nicht im Verband mit allen anderen proteinogenen Aminosäuren erfolgen, können potenziell Aminosäuren-Imbalancen bzw. gesundheitliche Risiken auftreten.

→ Risikobewertung **zusätzlicher** Zufuhren **isolierter** Aminosäuren

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Produktgruppen Nahrungsergänzungsmittel mit Zusätzen isolierter Aminosäuren

- NEM, mit Zusätzen einzelner, isolierter Aminosäuren
- ~~NEM, die Kombinationen an Zusätzen aller essentiellen Aminosäuren enthalten
(jeweils als isolierte Aminosäuren zugesetzt)~~
- ~~NEM, die Proteine und zusätzlich Zusätze an isolierten Aminosäuren enthalten~~

Produktgruppe NEM mit Zusätzen an isolierten verzweigt-kettigen Aminosäuren

NEM mit **Zusätzen einzelner BCAA**

Leucin (meist)

Isoleucin

Valin

NEM mit **kombinierten Zusätzen** der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren
(Leucinanteil überwiegt meist)

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Verzweigtkettige Aminosäuren = Essentielle Aminosäuren

Täglicher Bedarf (Erwachsene; WHO, 2007)

Leucin:	39 mg/kg Körpergewicht (KG)	(2,7 g bei 70 kg KG)
Isoleucin:	20 mg/kg KG	(1,4 g bei 70 kg KG)
Valin:	26 mg/kg KG	(1,8 g bei 70 kg KG)

Mittlere Tageszufuhr (USA, alle untersuchten Altersgruppen; FNB, 2002/2005)

Leucin:	6,1 g/Tag
Isoleucin:	3,6 g/Tag
Valin:	4,0 g/Tag

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Leucin

Tierstudien subchronische Toxizität (Ratten, 13 Wochen)

NOAEL: 3330 mg/kg KG (= höchste untersuchte Zufuhrmenge)

Humanstudien

Auswirkungen auf Isoleucin- und Valin-Plasmaspiegel

verminderte Plasmaspiegel (Einmalgaben: 2 bzw. \approx 10 g)
(länger dauernde Gaben: 7,5 g/Tag)

→ klinische Relevanz unklar,
Befunde sprechen dafür, verzweigtkettige Aminosäuren nicht einzeln
sondern in Kombination der BCAA anzuwenden

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Humanstudien

erhöhte Ammoniak-Blutspiegel nach Einmalgaben
(Normbereichsüberschreitung; Normbereich: < 35 µmol/l)

	LOAEL (Gesamttageszufuhr mg/KG KG)	NOAEL (Gesamttageszufuhr mg/kg KG)
junge Erwachsene	500	250
ältere Personen	550	450

- nur Normbereiche für Ammoniakspiegel definiert
- keine allgemein anerkannte Ammoniakspiegel, die zum Schutz der Gesundheit nicht überschritten werden sollten
- zur Orientierung: AWMF -Leitlinie Harnstoffzyklusstörungen: Spiegel sollten innerhalb des Normbereichs gehalten werden, zumindest unter 80 µmol/l
Ziel für Langzeitbehandlung: < 80 mmol/l
- keine adäquaten Angaben über Wirkungen länger dauernder Leucingaben auf Ammoniak-Blutspiegel

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Humanstudien

erhöhte Harnstoffspiegel (Normbereichsüberschreitung) nach Einmalgaben

	LOAEL (Gesamttageszufuhr mg/KG KG)	NOAEL (Gesamttageszufuhr mg/kg KG)
ältere Personen	450	350

Gastrointestinale Beschwerden nach Einmalgaben

ältere Personen: 550 mg/kg KG (38,5 g bei 70 kg KG) (1 aus 6 Probanden)

junge Erwachsene : 750-1000 mg/kg KG (52,5-70 g bei 70 kg KG) (1 aus 5 Probanden)

NOAEL (nach Einmalgaben): 450 mg/kg KG (31,5 g bei 70 kg KG)

aber: keine Information für länger dauernde Gaben höherer Mengen,
kleine Studienkollektive

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Leucin

- Vorliegende wissenschaftliche Daten reichen nicht aus, um die zusätzliche tägliche Zufuhrmenge an isoliertem Leucin abzuleiten, bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist
- Aus vorliegende lückenhaften Daten ergeben sich Hinweise auf möglichen gesundheitliche Risiken höherer Leucinzufuhren in isolierter Form

 Ableitung gesundheitlicher Orientierungswerte erscheint angeraten

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Ableitung Orientierungswert

- **Humanstudien** bieten keine adäquate Basis für Ableitung
- **Tierstudien** als Ausgangspunkt für Ableitung
 - NOAEL (subchronisch) 3330 mg/kg KG/Tag
 - **Unsicherheitsfaktoren**
 - Extrapolation subchronisch Exposition → chronische Exposition Faktor 2
 - Interspezies Variabilität Ratte → Mensch Faktor 10
 - Interindividuelle Variabilität Faktor 3

Körpergewicht Mensch: 70 kg

- **Berechnung** $\frac{3330 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{2 \times 10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 3885 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG) → 4 g/Tag

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Isoleucin

Tierstudien chronische Toxizität (Ratten, 104 Wochen)

NOAEL: 925 mg/kg Körpergewicht (= 2,5 % Isoleucin im Futter)

(5 % Isoleucin: verminderte relative Hodengewichte, vermehrte Hodenatrophie,

→ bei **subchronischer** Exposition (13 Wochen) **nicht beobachtet**)

Humanstudien

Humanstudien bieten keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes

Gastrointestinale Beschwerden : in einer Studie vermehrtes Auftreten von Übelkeit bei 5 g/Tag

(4 von 50 Personen versus 2 von 50 unter Placebo)

Ableitung Orientierungswert

$$\frac{925 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 2158 \text{ mg/Tag (bei 70 kg KG)} \rightarrow 2,2 \text{ g/Tag}$$

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Valin

Tierstudien subchronische Toxizität (Ratten, 13 Wochen, 2 Studien)

NOAEL: 2,5 % Isoleucin im Futter → 1850 mg/kg Körpergewicht weibliche Tiere

→ 1600 mg/kg Körpergewicht männliche Tiere (hilfsweise)

(5 % Valin: uneinheitliche adverse Effekte, z. T. geschlechtsspezifisch:

↳ Körpergewicht vermindert [bei geringerem Futterverzehr], Natriumspiegel erhöht, ALT erhöht)

Humanstudien

kaum vorliegende Humanstudien, die für eine Risikobewertung herangezogen werden können

→ keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes

Ableitung Orientierungswert

$$\frac{1600 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{2 \times 10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 1866 \text{ mg/Tag (bei 70 kg KG)} \rightarrow 2,0 \text{ g/Tag}$$

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

BCAAs (kombinierte Gaben der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren)

Tierstudien

adäquaten Studien zur subchronischen/chronischen Toxizität nicht identifizierbar

Humanstudien

Auswirkungen auf Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren

verminderte Plasmaspiegel (Einmalgaben: 5-60 g)

→ klinische Relevanz unklar,

In Diskussion: Änderung des Verhältnis BCAAs/aromatische Aminosäuren

↳ an Blut-Hirn-Schranke möglicherweise kompetitive Hemmung des Transports aromatischer Aminosäuren

↳ Einfluss auf Serotonin- und Katecholaminsynthese?

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

BCAAs (kombinierte Gaben der drei verzweigtkettigen Aminosäuren)

Humanstudien

Auswirkungen auf Serumammoniakspiegel

Erhöhungen (zweifach und mehr) bei Gaben von 26,4 g/Tag

2 von 29 Patienten,

insgesamt: keine Detailangaben, uneinheitliche Ergebnisse aus zwei Studien

keine systematischen Daten zu Auswirkungen geringerer

BCAAs-Zufuhren

→ wissenschaftliche Unsicherheiten

Gastrointestinale und andere adverse Effekte

60 g BCAAs/Tag: Studienabbruch wegen Übelkeit (1 von 13 Patienten)

Studienabbruch wegen Müdigkeit (1 von 13 Patienten)

keine systematischen Untersuchungen zum Auftreten von Übelkeit bei darunter liegenden BCAAs-Zufuhren

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

- **BCAAs** (kombinierte Gaben der drei verzweigtkettigen Aminosäuren)
- Aus vorliegende lückenhaften Daten ergeben sich Hinweise auf möglichen gesundheitliche Risiken höherer BCAAs-Zufuhren in isolierter Form
- Adäquaten Tierstudien für die Ableitung eines Orientierungswerts nicht identifizierbar
- Humanstudien bieten keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes
- **Orientierungswert BCAAs = Summe** Orientierungswerte Leucin + Isoleucin + Valin
= 4 g/Tag + 2,2 g/Tag + 2 g/Tag = 8,2 g/Tag

Piperin

E,E Piperin, (trans-trans-Piperin)

(2E,4E)-5-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(piperidin-1-yl)penta-2,4-dien-1-on;
C₁₇H₁₉NO₃; relative Molekülmasse: 285.34

Alkaloid,

verleiht Pfefferkörnern scharfen Geschmack

Verwendung: als Aromastoff

in NEM ("Bio-Enhancer")

↳ hoch angereicherte Pfefferextrakte (Piperingehalt ≥ 95 %) und isoliertes Piperin

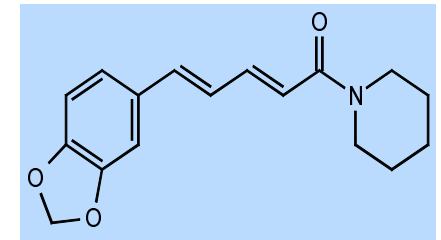
Vorkommen: *Piper nigrum* (schwarzer, weißer, grüner Pfeffer)

Piper longum

andere *Piper*-Arten

Aframomum melegueta K. Schum (Paradiskörner)

Piperin (Aromastoff)



©congerdesign/pixabay

Piperin

Piperinzufuhr über

herkömmliche Lebensmittel

Nahrungsergänzungsmittel

Pfeffer(körner)



hoch angereicherte Pfefferextrakte (Piperin Gehalt $\geq 95\%$)
bzw. isoliertes Piperin

Zufuhr gemeinsam mit weiteren
Pfefferinhaltsstoffen



keine nennenswerten weiteren Pfefferinhaltsstoffe

Unterschiedliche Zerkleinerungsgrade



Galenik des Nahrungsergänzungsmittels

Zufuhr über den Tag verteilt, zusammen mit
weiteren Lebensmitteln



Bolusgabe

Lagerungs-/Verarbeitungsverluste

Piperin

Bewertung als Aromastoff (EFSA, 2015)

Tierstudien: subchronische Toxizität (Ratten, 90 Tage)

Piperin im Futter entsprechend Zufuhren von: 5, 15, 50 mg/kg KG/Tag

- **Endpunkt:** erhöhte Cholesterinspiegel bei männlichen Tieren bei 15 u 50 mg/kg/KG/Tag

↳ NOAEL: 5 mg/kg KG/Tag

- reduzierte relative Nebenhodengewichte bei 5 u. 50 mg/kg KG/Tag

EFSA: geringe Verminderung der Nebenhodengewichte,
keine Dosisabhängigkeit

↳ keine toxikologische Relevanz

aber: Spermienparameter wurden, wie in solchen Studie üblich, nicht erfasst

Piperin

Interaktionen mit Arzneistoffen

- in **Human-** und **Tierstudien** beobachtet
- in den meisten Fällen erhöhte Bioverfügbarkeit → „Bio-Enhancer“ → **Verwendung in NEM**
- Humanstudien: Bolusgaben 15-20 mg Piperin/Tag

- chemisch und pharmakologisch **unterschiedliche Arzneistoffe**
z. B. Propranolol , Theophyllin, Diclofenac

- **Interaktion möglicherweise abhängig von:** Arzneistoff, Zufuhrmenge (Piperin/Arzneistoff), Einnahmedauer
Zeitspanne zwischen Piperin- u Arzneistoff-Einnahme

- **Risiken:** - Interaktionen können möglicherweise auch mit anderen Arzneistoffen auftreten
→ unbeabsichtigte/unerwünschte/übermäßige Wirkverstärkung von Arzneimitteln
→ Arzneimittelnebenwirkungen

- **Empfehlung:** Personen, die AZM einnehmen, sollten vor der Verwendung von NEM mit Zusätzen an
*isoliertem Piperin**, einen Arzt befragen
alternativ: Personen, die AZM einnehmen, sollten von der Anwendung von NEM, deren
Piperin-Zusätze bestimmte Mengen überschreiten, ausgenommen werden

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte (≥ 95 % Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

- **Tierstudien**

junge adulte Ratten: - Befunde von 3 Arbeitsgruppen bei **Bolusgaben** von 10 mg/kg KG

- **beeinträchtigte Spermatogenese** (Spermienzahl, -motilität,
begleitende adverse Effekte auf Hoden, Nebenhoden,
männliche Sexualorgane
- weitgehende Reversibilität nach 60 Tagen (in einer Studie beobachtet)
- LOAEL : 5 mg/kg KG (erste, schwächere Effekte)
NOAEL : 1 mg/kg KG (große Abstände zwischen untersuchten Piperin-Dosen)

- **Humanstudien**

bisher **keine adäquaten Untersuchungen** zu Auswirkungen auf Spermatogenese,
männliche Sexualorgane, Sexualhormonspiegel

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

Ableitung einer Zufuhrmenge an isoliertem Piperin* in NEM bei der aus Sicht der Risikobewertung keine gesundheitlichen Bedenken bestehen (I)

- **Humanstudien** bieten keine adäquate Basis für Ableitung
 - **Tierstudien** als Ausgangspunkt für Ableitung: 10 mg/kg KG/Tag
 - **Unsicherheitsfaktoren**
 - Extrapolation Effect Level → NOAEL_(extrapol) Faktor 3
 - Interspezies Variabilität Ratte → Mensch Faktor 10
 - Interindividuelle Variabilität Faktor 10
- Körpergewicht Mensch: 70 kg

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte (≥ 95 % Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

Ableitung einer Zufuhrmenge an isoliertem Piperin* in NEM bei der aus Sicht der Risikobewertung keine gesundheitlichen Bedenken bestehen (II)

- **Berechnung** $\frac{10 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{3 \times 10 \times 10 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 2,3 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG) $\rightarrow \approx 2 \text{ mg/Tag}$

Empfehlung: Bei Verwendung von *isoliertem Piperin** in NEM sollte ein angemessener Margin of Exposure gegenüber Zufuhrmengen eingehalten werden, die in Tierversuchen paternale reproduktionstoxikologische Wirkungen hervorriefen

Aus Sicht der Risikobewertung: keine gesundheitlichen Bedenken bei Zufuhr von 2,3 mg/Tag, gerundet 2 mg/Tag
bei Überschreitung ist dieses Sicherheitsniveau nicht mehr gegeben
Risiko unerwünschter Wirkungen wächst mit steigenden Zufuhrmengen

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte ($\geq 95\%$ Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Maternale reproduktionstoxikologische Effekte

- **Tierstudien** (Piperin-gaben an weibliche Tiere, 2 Studien)

Piperin **Bolusgaben**: 10 bzw. 2x12,5 mg/kg KG/Tag; entsprach jeweils niedrigster verabreichter Dosis

- vor Verpaarung (über 14 Tage) (10 mg/kg Kg) : verminderte Anzahl trächtiger Tiere
- 1./2. - 5. Trächtigkeitstag (10/2x12,5 mg/kg KG) : verminderte Implantationsrate
- 8. – 12. Trächtigkeitstag (2x12,5 mg/kg KG) : vermehrte Trächtigkeitsabbrüche
- 15. Tag – Geburt (25 mg/kg KG) : Geburtsverzögerungen, Totgeburten erhöht

LOAEL : 10 mg/kg KG/Tag

NOAEL : nicht identifizierbar

- **Humanstudien**

bisher keine adäquaten Untersuchungen

Empfehlung: Schwangere Frauen sollten von der Verwendung von NEM, die *isoliertes Piperin** enthalten, absehen

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte ($\geq 95\%$ Piperin) und isoliertes Piperin

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

R. Ziegenhagen

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 030 - 184 12 - 0 • Fax 030 - 184 12 – 99 0 99

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de

Sicherheitsrelevante Aspekte bei Nahrungsergänzungsmitteln

Rainer Ziegenhagen

Nahrungsergänzungsmittel

Definition (§ 1 NemV)

(1) Nahrungsergänzungsmittel im Sinne dieser Verordnung ist ein **Lebensmittel**, das

1. dazu bestimmt ist, **die allgemeine Ernährung zu ergänzen**,
2. ein **Konzentrat** von
Nährstoffen oder
sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung
allein oder in Zusammensetzung darstellt und
3. in **dosierter Form**, insbesondere in Form von Kapseln, Pastillen, Tabletten usw.
zur Aufnahme in **abgemessenen kleinen Mengen**,
in den Verkehr gebracht wird.

(2) **Nährstoffe** im Sinne dieser Verordnung sind Vitamine und Mineralstoffe,
einschließlich Spurenelemente.

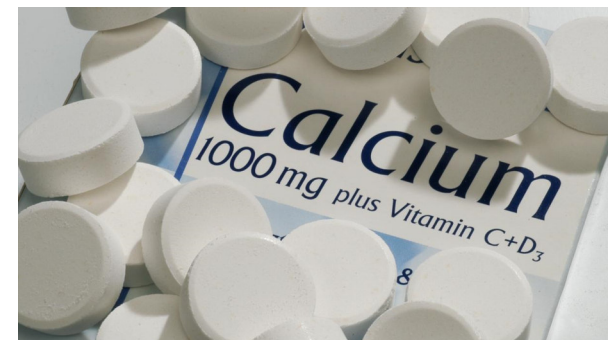
Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln

Vitamine und Mineralstoffe

Festgelegt welche Mineralstoffe und Vitamine zugesetzt werden dürfen

Festgelegt welche Mineralstoff-/ Vitaminverbindungen verwendet werden dürfen

Bisher **keine Höchstmengen** festgesetzt



Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln

Sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung („sonstige Stoffe“)

- z. B. Aminosäuren, Ballaststoffe, Fettsäuren, Substanzen tierischer Herkunft [Glucosamin, Chondroitin usw.], Zubereitungen aus Pflanzen („Botanicals“) oder Pilzen, Algenprodukte usw.

Keine spezielle Regelung welche Stoffe im Einzelnen als „sonstige Stoffe“ Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden dürfen (ggfs. Einzelfallprüfung ob neuartiges Lebensmittel, Arzneimittel, Betäubungsmittel/psychotroper Stoff vorliegt)

Bisher **keine Höchstmengen** festgesetzt

aber: Artikel 14 der Verordnung (EG) 178/2002 muss eingehalten werden



Sicherheitsbewertung von Nahrungsergänzungsmitteln

Schwierigkeiten

Keine rechtlichen oder durchsetzbaren, allgemein anerkannten Vorgaben welche wissenschaftlichen Untersuchungen zur Sicherheit von Nahrungsergänzungsmitteln und deren Inhaltsstoffe vorliegen müssen

Keine rechtlichen oder durchsetzbaren, allgemein anerkannten Vorgaben zur Ableitung gesundheitlich basierter Höchstmengen
z. B. Studienart (Tier-/Humanstudie)
Anwendung und/oder Höhe von (Un)Sicherheitsfaktoren

Fragen zur wissenschaftlichen Qualität vorliegender Untersuchungen



Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren (Branched-chain Amino Acids, BCAA)

www.bfr.bund.de



Bundesinstitut für Risikobewertung

DOI 10.17590/20191220-112658

Nahrungsergänzungsmittel - Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren können bei hoher Aufnahme die Gesundheit beeinträchtigen

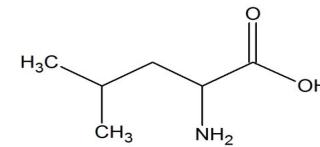
Stellungnahme Nr. 052/2019 des BfR vom 20. Dezember 2019¹

Leucin, Isoleucin und Valin bilden die Gruppe der verzweigtkettigen Aminosäuren (Branched Chain Amino Acids, kurz BCAA). Sie sind als Proteinbausteine natürliche Bestandteile proteinhaltiger Lebensmittel wie zum Beispiel von Fleisch, Fisch oder Hülsenfrüchten. BCAA werden bei einer üblichen Ernährung immer in Verbindung mit weiteren Aminosäuren aufgenommen. BCAA können aus diesem natürlichen Verbund herausgelöst und isoliert, einzeln oder miteinander kombiniert aufgenommen werden, zum Beispiel in Form bestimmter Nah-

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

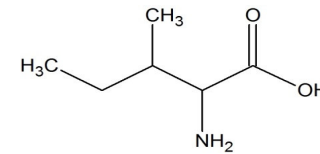
Leucin

$C_6H_{13}NO_2$, relative Molekülmasse: 131, 17



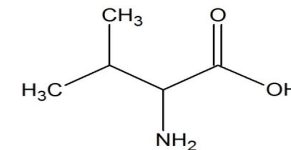
Isoleucin

$C_6H_{13}NO_2$, relative Molekülmasse: 131, 17.



Valin

$C_5H_{11}NO_2$, relative Molekülmasse: 117, 15.



Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Aminosäurezufuhren aus Nahrungsproteinen versus isolierte Aminosäuren

- Bisher **keine** Belege, dass **Zufuhren von Aminosäuren, die aus dem üblichen oder hohen Verzehr von Proteinen aus Lebensmitteln** herrühren, gesundheitliche Risiken darstellen
cave: - Proteinzufuhren sind nicht in jeder beliebigen Höhe gesundheitlich unbedenklich,
- gesundheitliche Risiken sind dann jedoch nicht auf einzelne proteinogene Aminosäuren zurückzuführen
- Bei **isolierten Zufuhren, einzelner Aminosäuren**, die nicht im Verband mit allen anderen proteinogenen Aminosäuren erfolgen, können potenziell Aminosäuren-Imbalancen bzw. gesundheitliche Risiken auftreten.

→ Risikobewertung **zusätzlicher** Zufuhren **isolierter** Aminosäuren

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Produktgruppen Nahrungsergänzungsmittel mit Zusätzen isolierter Aminosäuren

- NEM, mit Zusätzen einzelner, isolierter Aminosäuren
- ~~NEM, die Kombinationen an Zusätzen aller essentiellen Aminosäuren enthalten (jeweils als isolierte Aminosäuren zugesetzt)~~
- ~~NEM, die Proteine und zusätzlich Zusätze an isolierten Aminosäuren enthalten~~

Produktgruppe NEM mit Zusätzen an isolierten verzweigt-kettigen Aminosäuren

NEM mit **Zusätzen einzelner BCAA**

Leucin (meist)

Isoleucin

Valin

NEM mit **kombinierten Zusätzen** der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren
(Leucinanteil überwiegt meist)

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Verzweigtkettige Aminosäuren = Essentielle Aminosäuren

Täglicher Bedarf (Erwachsene; WHO, 2007)

Leucin:	39 mg/kg Körpergewicht (KG)	(2,7 g bei 70 kg KG)
Isoleucin:	20 mg/kg KG	(1,4 g bei 70 kg KG)
Valin:	26 mg/kg KG	(1,8 g bei 70 kg KG)

Mittlere Tageszufuhr (USA, alle untersuchten Altersgruppen; FNB, 2002/2005)

Leucin:	6,1 g/Tag
Isoleucin:	3,6 g/Tag
Valin:	4,0 g/Tag

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Leucin

Tierstudien subchronische Toxizität (Ratten, 13 Wochen)

NOAEL: 3330 mg/kg KG (= höchste untersuchte Zufuhrmenge)

Humanstudien

Auswirkungen auf Isoleucin- und Valin-Plasmaspiegel

verminderte Plasmaspiegel (Einmalgaben: 2 bzw. \approx 10 g)
(länger dauernde Gaben: 7,5 g/Tag)

→ klinische Relevanz unklar,
Befunde sprechen dafür, verzweigtkettige Aminosäuren nicht einzeln
sondern in Kombination der BCAA anzuwenden

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Humanstudien

erhöhte Ammoniak-Blutspiegel nach Einmalgaben
(Normbereichsüberschreitung; Normbereich: < 35 µmol/l)

	LOAEL (Gesamttageszufuhr mg/KG KG)	NOAEL (Gesamttageszufuhr mg/kg KG)
junge Erwachsene	500	250
ältere Personen	550	450

- nur Normbereiche für Ammoniakspiegel definiert
- keine allgemein anerkannte Ammoniakspiegel, die zum Schutz der Gesundheit nicht überschritten werden sollten
- zur Orientierung: AWMF -Leitlinie Harnstoffzyklusstörungen: Spiegel sollten innerhalb des Normbereichs gehalten werden, zumindest unter 80 µmol/l
Ziel für Langzeitbehandlung: < 80 mmol/l
- keine adäquaten Angaben über Wirkungen länger dauernder Leucingaben auf Ammoniak-Blutspiegel

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Humanstudien

erhöhte Harnstoffspiegel (Normbereichsüberschreitung) nach Einmalgaben

	LOAEL (Gesamttageszufuhr mg/KG KG)	NOAEL (Gesamttageszufuhr mg/kg KG)
ältere Personen	450	350

Gastrointestinale Beschwerden nach Einmalgaben

ältere Personen: 550 mg/kg KG (38,5 g bei 70 kg KG) (1 aus 6 Probanden)

junge Erwachsene : 750-1000 mg/kg KG (52,5-70 g bei 70 kg KG) (1 aus 5 Probanden)

NOAEL (nach Einmalgaben): 450 mg/kg KG (31,5 g bei 70 kg KG)

aber: keine Information für länger dauernde Gaben höherer Mengen,
kleine Studienkollektive

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

Leucin

- Vorliegende wissenschaftliche Daten reichen nicht aus, um die zusätzliche tägliche Zufuhrmenge an isoliertem Leucin abzuleiten, bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist
- Aus vorliegende lückenhaften Daten ergeben sich Hinweise auf möglichen gesundheitliche Risiken höherer Leucinzufuhren in isolierter Form

 Ableitung gesundheitlicher Orientierungswerte erscheint angeraten

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Leucin

Ableitung Orientierungswert

- **Humanstudien** bieten keine adäquate Basis für Ableitung
- **Tierstudien** als Ausgangspunkt für Ableitung
 - NOAEL (subchronisch) 3330 mg/kg KG/Tag
 - **Unsicherheitsfaktoren**
 - Extrapolation subchronisch Exposition → chronische Exposition Faktor 2
 - Interspezies Variabilität Ratte → Mensch Faktor 10
 - Interindividuelle Variabilität Faktor 3

Körpergewicht Mensch: 70 kg

- **Berechnung** $\frac{3330 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{2 \times 10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 3885 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG) → 4 g/Tag

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Isoleucin

Tierstudien chronische Toxizität (Ratten, 104 Wochen)

NOAEL: 925 mg/kg Körpergewicht (= 2,5 % Isoleucin im Futter)

(5 % Isoleucin: verminderte relative Hodengewichte, vermehrte Hodenatrophie,

→ bei **subchronischer** Exposition (13 Wochen) **nicht beobachtet**)

Humanstudien

Humanstudien bieten keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes

Gastrointestinale Beschwerden : in einer Studie vermehrtes Auftreten von Übelkeit bei 5 g/Tag

(4 von 50 Personen versus 2 von 50 unter Placebo)

Ableitung Orientierungswert

$$\frac{925 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 2158 \text{ mg/Tag (bei 70 kg KG)} \rightarrow 2,2 \text{ g/Tag}$$

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

Valin

Tierstudien subchronische Toxizität (Ratten, 13 Wochen, 2 Studien)

NOAEL: 2,5 % Isoleucin im Futter → 1850 mg/kg Körpergewicht weibliche Tiere

→ 1600 mg/kg Körpergewicht männliche Tiere (hilfsweise)

(5 % Valin: uneinheitliche adverse Effekte, z. T. geschlechtsspezifisch:

↳ Körpergewicht vermindert [bei geringerem Futterverzehr], Natriumspiegel erhöht, ALT erhöht)

Humanstudien

kaum vorliegende Humanstudien, die für eine Risikobewertung herangezogen werden können

→ keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes

Ableitung Orientierungswert

$$\frac{1600 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{2 \times 10 \times 3 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 1866 \text{ mg/Tag (bei 70 kg KG)} \rightarrow 2,0 \text{ g/Tag}$$

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

BCAAs (kombinierte Gaben der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren)

Tierstudien

adäquaten Studien zur subchronischen/chronischen Toxizität nicht identifizierbar

Humanstudien

Auswirkungen auf Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren

verminderte Plasmaspiegel (Einmalgaben: 5-60 g)

→ klinische Relevanz unklar,

In Diskussion: Änderung des Verhältnis BCAAs/aromatische Aminosäuren

↳ an Blut-Hirn-Schranke möglicherweise kompetitive Hemmung des Transports aromatischer Aminosäuren

↳ Einfluss auf Serotonin- und Katecholaminsynthese?

Isolierte verzweigt-kettige Aminosäuren

BCAAs (kombinierte Gaben der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren)

Humanstudien

Auswirkungen auf Serumammoniakspiegel

Erhöhungen (zweifach und mehr) bei Gaben von 26,4 g/Tag

2 von 29 Patienten,

insgesamt: keine Detailangaben, uneinheitliche Ergebnisse aus zwei Studien

keine systematischen Daten zu Auswirkungen geringerer

BCAAs-Zuführen

→ wissenschaftliche Unsicherheiten

Gastrointestinale und andere adverse Effekte

60 g BCAAs/Tag: Studienabbruch wegen Übelkeit (1 von 13 Patienten)

Studienabbruch wegen Müdigkeit (1 von 13 Patienten)

keine systematischen Untersuchungen zum Auftreten von Übelkeit bei darunter liegenden BCAAs-Zuführen

Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren

- **BCAAs** (kombinierte Gaben der drei verzweigtkettigen Aminosäuren)
- Aus vorliegende lückenhaften Daten ergeben sich Hinweise auf möglichen gesundheitliche Risiken höherer BCAAs-Zufuhren in isolierter Form
- Adäquaten Tierstudien für die Ableitung eines Orientierungswerts nicht identifizierbar
- Humanstudien bieten keine adäquate Basis für Ableitung eines Orientierungswertes
- **Orientierungswert BCAAs = Summe** Orientierungswerte Leucin + Isoleucin + Valin
= 4 g/Tag + 2,2 g/Tag + 2 g/Tag = 8,2 g/Tag

Piperin

E,E Piperin, (trans-trans-Piperin)

(2E,4E)-5-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(piperidin-1-yl)penta-2,4-dien-1-on;
C₁₇H₁₉NO₃; relative Molekülmasse: 285.34

Alkaloid,

verleiht Pfefferkörnern scharfen Geschmack

Verwendung: als Aromastoff

in NEM ("Bio-Enhancer")

↳ hoch angereicherte Pfefferextrakte (Piperin Gehalt ≥ 95 %) und isoliertes Piperin

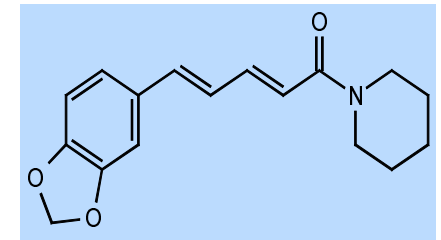
Vorkommen: *Piper nigrum* (schwarzer, weißer, grüner Pfeffer)

Piper longum

andere *Piper*-Arten

Aframomum melegueta K. Schum (Paradiskörner)

Piperin (Aromastoff)



©congerdesign/pixabay

Piperin

Piperinzufuhr über

herkömmliche Lebensmittel

Nahrungsergänzungsmittel

Pfeffer(körner)



hoch angereicherte Pfefferextrakte (Piperin Gehalt $\geq 95\%$)
bzw. isoliertes Piperin

Zufuhr gemeinsam mit weiteren
Pfefferinhaltsstoffen



keine nennenswerten weiteren Pfefferinhaltsstoffe

Unterschiedliche Zerkleinerungsgrade



Galenik des Nahrungsergänzungsmittels

Zufuhr über den Tag verteilt, zusammen mit
weiteren Lebensmitteln



Bolusgabe

Lagerungs-/Verarbeitungsverluste

Piperin

Bewertung als Aromastoff (EFSA, 2015)

Tierstudien: subchronische Toxizität (Ratten, 90 Tage)

Piperin im Futter entsprechend Zufuhren von: 5, 15, 50 mg/kg KG/Tag

- **Endpunkt:** erhöhte Cholesterinspiegel bei männlichen Tieren bei 15 u 50 mg/kg/KG/Tag

↳ NOAEL: 5 mg/kg KG/Tag

- reduzierte relative Nebenhodengewichte bei 5 u. 50 mg/kg KG/Tag

EFSA: geringe Verminderung der Nebenhodengewichte,
keine Dosisabhängigkeit

↳ keine toxikologische Relevanz

aber: Spermienparameter wurden, wie in solchen Studie üblich, nicht erfasst

Piperin

Interaktionen mit Arzneistoffen

- in **Human-** und **Tierstudien** beobachtet
- in den meisten Fällen erhöhte Bioverfügbarkeit → „Bio-Enhancer“ → **Verwendung in NEM**
- Humanstudien: Bolusgaben 15-20 mg Piperin/Tag

- chemisch und pharmakologisch **unterschiedliche Arzneistoffe**
z. B. Propranolol , Theophyllin, Diclofenac

- **Interaktion möglicherweise abhängig von:** Arzneistoff, Zufuhrmenge (Piperin/Arzneistoff), Einnahmedauer
Zeitspanne zwischen Piperin- u Arzneistoff-Einnahme

- **Risiken:** - Interaktionen können möglicherweise auch mit anderen Arzneistoffen auftreten
→ unbeabsichtigte/unerwünschte/übermäßige Wirkverstärkung von Arzneimitteln
→ Arzneimittelnebenwirkungen

- **Empfehlung:** Personen, die AZM einnehmen, sollten vor der Verwendung von NEM mit Zusätzen an
*isoliertem Piperin**, einen Arzt befragen
alternativ: Personen, die AZM einnehmen, sollten von der Anwendung von NEM, deren
Piperin-Zusätze bestimmte Mengen überschreiten, ausgenommen werden

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte (≥ 95 % Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

- **Tierstudien**

junge adulte Ratten: - Befunde von 3 Arbeitsgruppen bei **Bolusgaben** von 10 mg/kg KG

- **beeinträchtigte Spermatogenese** (Spermienzahl, -motilität,
begleitende adverse Effekte auf Hoden, Nebenhoden,
männliche Sexualorgane
- weitgehende Reversibilität nach 60 Tagen (in einer Studie beobachtet)
- LOAEL : 5 mg/kg KG (erste, schwächere Effekte)
NOAEL : 1 mg/kg KG (große Abstände zwischen untersuchten Piperin-Dosen)

- **Humanstudien**

bisher **keine adäquaten Untersuchungen** zu Auswirkungen auf Spermatogenese,
männliche Sexualorgane, Sexualhormonspiegel

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

Ableitung einer Zufuhrmenge an isoliertem Piperin* in NEM bei der aus Sicht der Risikobewertung keine gesundheitlichen Bedenken bestehen (I)

- **Humanstudien** bieten keine adäquate Basis für Ableitung
 - **Tierstudien** als Ausgangspunkt für Ableitung: 10 mg/kg KG/Tag
 - **Unsicherheitsfaktoren**
 - Extrapolation Effect Level → NOAEL_(extrapol) Faktor 3
 - Interspezies Variabilität Ratte → Mensch Faktor 10
 - Interindividuelle Variabilität Faktor 10
- Körpergewicht Mensch: 70 kg

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte (≥ 95 % Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Paternale Reproduktionstoxikologische Wirkungen

Ableitung einer Zufuhrmenge an isoliertem Piperin* in NEM bei der aus Sicht der Risikobewertung keine gesundheitlichen Bedenken bestehen (II)

- **Berechnung** $\frac{10 \text{ mg} \times 70 \text{ kg}}{3 \times 10 \times 10 \text{ kg} \times \text{Tag}} = 2,3 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG) $\rightarrow \approx 2 \text{ mg/Tag}$

Empfehlung: Bei Verwendung von *isoliertem Piperin** in NEM sollte ein angemessener Margin of Exposure gegenüber Zufuhrmengen eingehalten werden, die in Tierversuchen paternale reproduktionstoxikologische Wirkungen hervorriefen

Aus Sicht der Risikobewertung: keine gesundheitlichen Bedenken bei Zufuhr von 2,3 mg/Tag, gerundet 2 mg/Tag
bei Überschreitung ist dieses Sicherheitsniveau nicht mehr gegeben
Risiko unerwünschter Wirkungen wächst mit steigenden Zufuhrmengen

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte ($\geq 95\%$ Piperin) und isoliertes Piperin

Piperin

Maternale reproduktionstoxikologische Effekte

- **Tierstudien** (Piperin-gaben an weibliche Tiere, 2 Studien)

Piperin **Bolusgaben**: 10 bzw. 2x12,5 mg/kg KG/Tag; entsprach jeweils niedrigster verabreichter Dosis

- vor Verpaarung (über 14 Tage) (10 mg/kg Kg) : verminderte Anzahl trächtiger Tiere
- 1./2. - 5. Trächtigkeitstag (10/2x12,5 mg/kg KG) : verminderte Implantationsrate
- 8. – 12. Trächtigkeitstag (2x12,5 mg/kg KG) : vermehrte Trächtigkeitsabbrüche
- 15. Tag – Geburt (25 mg/kg KG) : Geburtsverzögerungen, Totgeburten erhöht

LOAEL : 10 mg/kg KG/Tag

NOAEL : nicht identifizierbar

- **Humanstudien**

bisher keine adäquaten Untersuchungen

Empfehlung: Schwangere Frauen sollten von der Verwendung von NEM, die *isoliertes Piperin** enthalten, absehen

* gemeint sind hier hochangereicherte Pfefferextrakte ($\geq 95\%$ Piperin) und isoliertes Piperin

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

R. Ziegenhagen

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 030 - 184 12 - 0 • Fax 030 - 184 12 – 99 0 99

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de