AnreicherungsVO 1925/2006

Eröffnung des Anhang III: Aufnahme von Ephedra und Yohimbe nach Art.-8-Prozedur geplant

Alfred Hagen Meyer und Uta Verbeek

Die AnreicherungsVO 1925/2006 (ABl. L 404/26, 30/12/2006) weist die Besonderheit auf, dass „bestimmte andere Stoffe“ als Vitamine und Mineralstoffe geprüft werden können und ihre Verwendung gegebenenfalls beschränkt oder gar verboten werden kann (Negativliste nach Art. 8 Anhang III).

Prof. Dr. Alfred Hagen Meyer

Ein Entwurf der AnreicherungsVO vom 17.1.2003 (SANCO/329/03) nannte als Beispiel der zu prüfenden Stoffe die für Energydrinks typischen Stoffe Glucoronalacton, Taurin und Guarana (alle drei inzwischen umfassend sicherheitsbewertet durch EFSA oder früheren SCF); als gesundheitsschädlich und deshalb zu verbietende Stoffe wurden seinerzeit u. a. Ephedrin, Hormone, Kava-Kava, Nikotin und Aristolochiasäure aufgezählt.

Verbotsvorbehalt für „andere Stoffe“

Das in Art. 8 vorgesehene Verfahren soll Anwendung finden, wenn ein „anderer Stoff“ (als Vitamine und Mineralstoffe) Lebensmitteln zugesetzt oder bei der Herstellung von Lebensmitteln unter Bedingungen verwendet wird, die zu einer Aufnahme von Mengen dieses Stoffes führen würden, welche weit über den unter normalen Bedingungen bei einer ausgewogenen und abwechslungsreichen Ernährung vernünftigerweise anzunehmenden Mengen liegen und/oder die ein potenzielles Risiko für die Verbraucher bergen würden. Eine entsprechende Risikobewertung dieser „anderen Stoffe“ richtet sich nach Art. 6 (Risikoanalyse) und Art. 7 (Vorsorgeprinzip) BasisVO 178/2002.

Dieser Verbotsvorbehalt ist umfassend. Die Regelung des Art. 8 AnreicherungsVO 1925/2006 gilt auch für Nahrungsergänzungsmittel mit anderen Stoffen als Vitamine und Mineralstoffe, insbesondere, aber nicht nur, für die in Egr. 6 der Richtlinie 2002/46 beispielhaft genannten Pflanzen und Kräuterextrakte; Art. 1 Abs. 2 VO 1925/2006 stellt hierzu klar, dass nur „die Bestimmungen dieser Verordnung über Vitamine und Mineralstoffe nicht für Nahrungsergänzungsmittel nach der Richtlinie 2002/46/EG“ gelten.

Bis heute ist Anhang III allerdings leer. Allseits ist die Risikobewertung der Anreicherung aber zu Recht ein Thema; so die EFSA mit ihrem Papier über „Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements“. Die Sicherheit der verwendeten Stoffe ist oftmals nicht belegt, die Vielfalt an angebotenen Erzeugnissen unübersichtlich (so Dr. Evelyn Breitweg-Lehmann in einem Vortrag über Nahrungsmittel 1/2014).

Deutschland initiiert die Artikel-8-Prozedur

Auf Bitte des BMELV erstellten BVL/BfR eine sogenannte „Hitliste“ für Stoffe nach Art. 8 VO 1925/2006 i. V. m. Anhang III Teil A, den zu verbietenden Stoffen. Diese Liste erfasst 10 Stoffe (bzw. Arten derselben), namentlich Eisenhut, Aristolochia, Khat, Fingerhut, Wurmfarn, *Ephedra* spp. (Meerträubel), *Pausinystalia yohimbe* L. (Yohimbe), Schlangenwurzel und Aztekensalbei. Letzteres ist als Betäubungsmittel einzustufen. Just dies zeigt aber die Krux dieser Liste; die Verwendung der meisten dieser Stoffe in Lebensmittel ist nicht bekannt.

Am 7. September 2010 übersendete das BMELV schließlich eine Anfrage an die Europäische Kommission mit der Bitte um Initiierung der Artikel-8-Prozedur für die beiden Stoffe Yohimbe (und deren Zubereitungen) und *Ephedra* spp. (und deren Zubereitungen). Am 9. September 2011 beauftragte daraufhin die EU-Kommission die EFSA mit der Bewertung dieser beiden Stoffe.

Die EFSA spricht sich gegen die Verwendung beider Stoffe aus. Dazu im Detail wie folgt:

Ephedra – Sicherheitsbewertung der EFSA

Diese Bewertung der EFSA wurde am 6. November 2013 publiziert: EFSA Journal 2013;11(11):3467.

Botanische Einordnung

Die Gattung Ephedra (Familie: *Ephedraceae*) beinhaltet bis zu 66 verschiedene Arten, welche weiter in Unterarten und Varietäten unterteilt werden. Der verwendete Teil der Pflanze ist das Kraut.

Inhaltsstoffe

Dieses Kraut (und dessen Zubereitungen), welches in Nahrungsergänzungsmitteln Verwendung findet, enthält Alkaloide mit biologischer Relevanz, hauptsächlich (–)-Ephedrin und (+)-Pseudoephedrin. Weitere im Kraut vorhandene Ephedra-Alkaloide des Ephedrin-Typs sind (–)-Norephedrin, (+)-Norpseudoephedrin, (–)-Methylephedrin und (+)-Methylpseudoephedrin. Der Gesamtalkaloid-Gehalt des Ephedra-Krauts beträgt zwischen 0,5 und 49,9 mg/g, wobei die beiden Hauptalkaloide (–)-Ephedrin und (+)-Pseudoephedrin zusammen 70–99 % des Gesamtalkaloid-Gehaltes ausmachen.

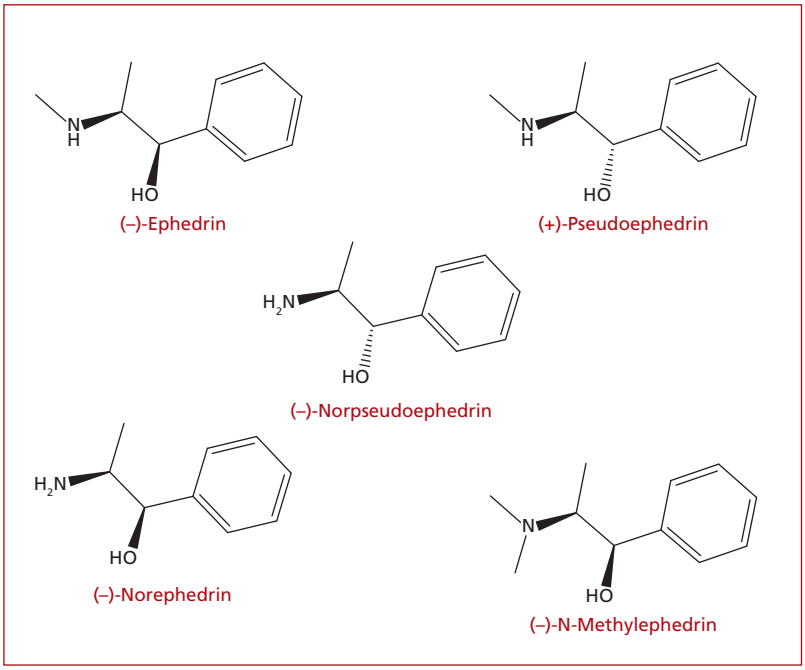
Wirkungsmechanismus

Ephedra-Alkaloide des Ephedrin-Typs agieren als Sympathomimetika durch Freisetzung von Noradrenalin an postsynaptischen alpha- und beta-Adrenorezeptoren und auch direkte Aktivierung dieser Rezeptoren. Dies führt zu kardiovaskulären und zentral-stimulierenden Effekten. Die sympathomimetischen Effekte der Ephedra-Alkaloide basieren auf dem gleichen Wirkungsmechanismus, wobei es quantitative Unterschiede in deren peripheren und zentralen Effekten gibt.

» Sicherheitsbewertung durch die EFSA «

Dopingmittel

Ephedra-Alkaloide sind als verbotene Dopingmittel gelistet. Des Weiteren sind Ephedrin und Pseudoephedrin – als Vorstufen für die chemische Synthese der



Ephedra-Alkaloide: Die beiden Hauptalkaloide (–)-Ephedrin und (+)-Pseudoephedrin machen 70–99 % des Gesamtalkaloid-Gehaltes aus.

illegalen Droge Methamphetamin – weltweit kontrolliert.

Arzneimittel

In der Europäischen Union sind Arzneimittel zur oralen Aufnahme mit den Wirkstoffen (–)-Ephedrin, racemisches Ephedrin, (+)-Pseudoephedrin, racemisches Norephedrin und (+)-Norpseudoephedrin zugelassen. Die Dauer der Behandlung mit diesen Arzneimitteln ist generell begrenzt. Laut der Europäischen Behörde für Arzneimittelsicherheit (European Medicines Agency, EMA), sind in der Europäischen Union keine traditionellen Arzneimittel mit Ephedra-Kraut oder dessen Zubereitungen zugelassen oder registriert. Auch ist kein Bewertungsbericht bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit vom Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der EMA zu dieser Pflanze verfügbar.

» Mögliche kardiovaskuläre und zentralnervöse Effekte durch Nahrungsergänzungsmittel «

Nahrungsergänzungsmittel

Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) verbot bereits im Jahr 2004 Nahrungsergänzungsmittel mit Ephedra-Alkaloiden vom Ephedrin-Typ. Trotz des spezifischen Verbots von Ephedra-Kraut und dessen Zubereitungen in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln in zahlreichen europäischen Ländern sowie auch in Kanada, Australien und Neuseeland werden diese Produkte gleichwohl via Internet zum Verkauf angeboten.

Laut Literatur ist Ephedrin mit mehr als 50 % des Gesamtalkaloid-Gehalts das Haupt-Ephedra-Alkaloid in Nahrungsergänzungsmitteln mit Ephedra-Kraut. Der Gehalt an Pseudephedrin liegt zwischen 10 und 50 % des Gesamtalkaloid-Gehalts. Der mittlere Gehalt an Ephedra-Alkaloiden in Nahrungsergänzungsmitteln (Kapseln und Tabletten) liegt zwischen 11,5 und 26,8 mg pro Dosis und der maximale Gehalt beträgt bis zu 75,5 mg Gesamtalkaloide pro Dosis. Der mittlere Gehalt des Hauptalkaloids (–)-Ephedrin in Nahrungsergänzungsmitteln (Kapseln und Tabletten) liegt zwischen 8,4 mg und 18,3 mg pro Dosis und der maximale Gehalt beträgt bis zu 65,8 mg pro Dosis.

» Ephedra: erhebliche Sicherheitsproblematik «

Demzufolge scheint die geschätzte Aufnahme von Ephedra-Alkaloiden über Nahrungsergänzungsmittel mit Ephedra-Kraut und dessen Zubereitungen im selben Bereich zu liegen wie die therapeutische Dosis für Ephedra-Alkaloide in Arzneimitteln oder sogar darüber.

Die EFSA betrachtete dabei nicht die möglichen Kombinationseffekte durch andere Ephedra-Alkaloide, die in Nahrungsergänzungsmitteln vorkommen können. Dementsprechend hält die EFSA in ihrer Stellungnahme fest, dass diese Vorgehensweise die pharmakologischen Effekte unterschätzt, die nach Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Ephedra-Alkaloiden auftreten können.

Des Weiteren stellt die EFSA fest, dass für Arzneimittel mit Ephedra-Alkaloiden ein Potenzial für Toleranz und Abhängigkeit identifiziert wurde, welches ebenso für Nahrungsergänzungsmittel zutreffend wäre und daher zu einem signifikanten Missbrauchspotenzial führen könne.

Toxikologie

Reviews von humanen Fallberichten beschreiben kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, einschließlich Bluthochdruck, Tachykardien, Arrhythmien, Myokardinfarkte, plötzlicher Herztod, Herzinfarkte und intrazerebrale Hämorrhagie als möglicherweise assoziiert mit der Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, die Ephedra-Alkaloide enthalten. Diese Effekte sind vergleichbar mit den Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die Ephedra-Alkaloide als Wirkstoff enthalten.

Koffein, welches oft in Kombination mit Ephedra-Kraut und dessen Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln Verwendung findet, kann die kardiovaskulären und zentralnervösen Effekte von Ephedrin und anderen Ephedra-Alkaloiden verstärken.

Laut EFSA liegt keine adäquat charakterisierte Zubereitung von Ephedra-Kraut vor, für die ausreichend toxikologische Da-

ten für eine Risikobewertung existieren. Insbesondere existieren keine Daten bzgl. Genotoxizität, subchronischer Toxizität, Karzinogenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Fazit

Aufgrund der verfügbaren Information bezüglich des pharmakologischen und toxikologischen Profils, der Schwere der berichteten Nebenwirkungen in Menschen und der mangelnden toxikologischen Datenlage kommt die EFSA zu dem Schluss, dass Ephedra-Alkaloid enthaltendes Ephedra-Kraut und dessen Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln bei den geschätzten Verwendungsmengen eine erhebliche Sicherheitsproblematik darstellen.

Yohimbe – Sicherheitsbewertung der EFSA

Diese Bewertung der EFSA wurden am 3. Juli 2013 publiziert: EFSA Journal 2013;11(7):3302.

Botanische Einordnung

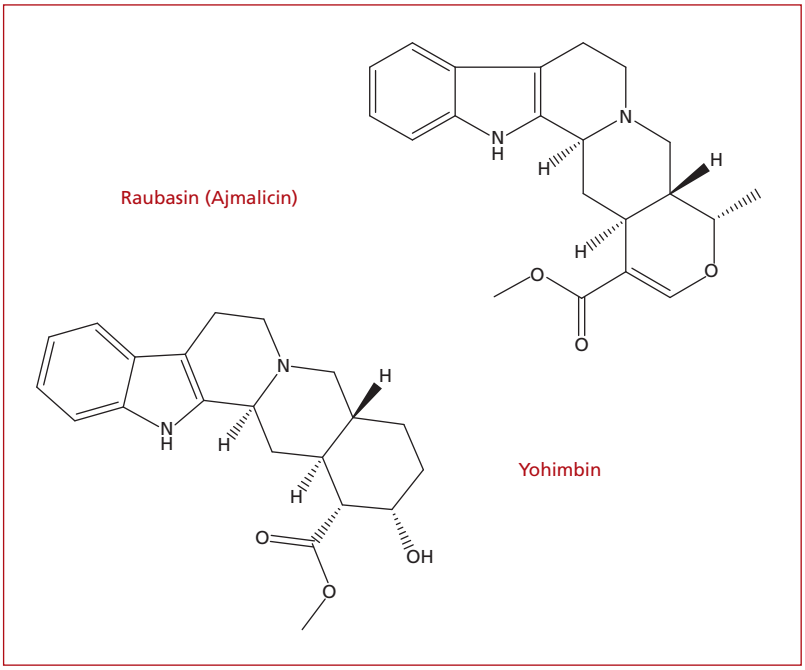
Yohimbe besteht aus der Rinde der Pflanzen-Spezies *Pausinystalia yohimbe* (K. Schumann) Pierre ex Beille (Familie: *Rubiaceae*).

Inhaltsstoffe

Die Rinde und deren Zubereitungen enthalten zahlreiche Indol-Alkaloide mit biologischer Relevanz, hauptsächlich Yohimbin. Weiter vorhandene Alkaloide mit belegter biologischer Wirksamkeit sind Raubasin (auch bekannt als Ajmalicin), Corynanthin und eine Anzahl anderer Stereoisomere von Yohimbin. Der Gesamtalkaloid-Gehalt der Rinde beträgt 2 bis über 150 mg/g, wobei über Yohimbin-Gehalte von ca. 10 mg/g berichtet wurde, während die Stereoisomere von Yohimbin im Bereich von 0,2 bis 4,6 mg/g liegen. Raubasin-Gehalte liegen bei ca. 0,4 mg/g.

Wirkungsmechanismus

Yohimbin ist ein Antagonist an alpha-2-Adrenorezeptoren, welche sowohl im zentralen Nervensystem als auch peripher vorliegen. Es verstärkt die Noradrenalin-Freisetzung und steigert die Sympatikus-Aktivität. Raubasin zeigt ausgeprägte antagonistische Aktivität an alpha-1-Adrenorezeptoren und auch – im Vergleich zu Yohimbin – schwache antagonistische Aktivität an alpha-2-Adrenorezeptoren.



Yohimbe enthält zahlreiche Indol-Alkaloide, darunter Yohimbin und Raubasin.

Arzneimittel

In der Europäischen Union sind eine Anzahl von Arzneimitteln zur oralen Aufnahme mit den Wirkstoffen Yohimbin und Raubasin zugelassen. Yohimbin wird dabei in Dosierungen von 5–10 mg 2- bis 3-mal täglich über 8 Wochen zur Behandlung von erektilen Dysfunktionen eingesetzt. Raubasin wird als Adjuvans in der Behandlung von peripheren arteriellen Erkrankungen verwendet. Die Dosierungen betragen 10–20 mg 2- bis 3-mal täglich.

Laut der EMA sind in der Europäischen Union keine traditionellen Arzneimittel mit Yohimbe oder deren Zubereitungen zugelassen oder registriert. Auch ist kein Bewertungsbericht bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit vom HMPC der EMA zu dieser Pflanze verfügbar.

» Yohimbe: Aufnahmen durch Nahrungsergänzungsmittel liegen über für Arzneimittel zugelassener Dosierung «

Dr. Uta Verbeek
Geschäftsführerin
meyer.science GmbH,
München
meyerscience.com

Nahrungsergänzungsmittel

Die Verwendung von Yohimbe und deren Zubereitungen in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln ist in verschiedenen europäischen Ländern verboten (z. B. Vereinigtes Königreich, Irland, Niederlande, Belgien, Dänemark, Tschechien) sowie auch in Kanada, Australien und Neuseeland. Trotzdem werden diese Produkte gleichwohl via Internet zum Verkauf angeboten.

Gemäß Schätzungen der EFSA kann die Aufnahme von Yohimbin über Nahrungsergänzungsmittel bis zu 75 mg/Person/Tag betragen. Diese Gehalte liegen somit über der zugelassenen täglichen Dosierung von Yohimbin als Arzneimittel (bis zu 30 mg/Person/Tag).

Toxikologie

Es liegen keine klinischen Studien zur Untersuchung der Effekte von Yohimbe vor. Daher wurden von der EFSA Studien zu Yohimbin und Raubasin zur Bewertung herangezogen. Humane Fallberichte zu Yohimbin-Intoxikationen beschreiben schwerwiegende Symptome wie hypertensive Krise, manische Symptome, Angstzustände, Agitation und Bewusstlosigkeit. In den Fachinformationen der mit Yohimbin und Raubasin zugelassenen Arzneimittel sind ebenfalls zahlreiche Nebenwirkungen aufgeführt.

Laut EFSA liegt keine adäquat charakterisierte Zubereitung von Yohimbe und deren Zubereitungen vor, für die ausreichend toxikologische Daten für eine Risikobewertung existieren. Insbesondere existieren keine Daten bzgl. Genotoxizität, subchronischer Toxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Fazit

Die geschätzte Aufnahme von Yohimbin und Raubasin über Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel mit Yohimbe und deren Zubereitungen liegt im selben Bereich wie die therapeutische Dosis für beide Alkaloide in zugelassenen Arzneimitteln oder sogar darüber. Für den Verzehr von Yohimbe über Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel besteht somit die Möglichkeit nachteiliger gesundheitlicher Effekte, da die derzeit verfügbaren Informationen nicht ausreichend sind, um die Sicherheit von Yohimbe zu belegen.

Derzeitiger Stand der Entwicklungen

Im März 2014 veröffentlichte die EU-Kommission auf Basis der oben genannten EFSA-Stellungnahmen einen ersten Änderungsentwurf für die Verordnung 1925/2006, wonach

- Ephedra und dessen Zubereitungen in den Teil A des Anhang III („Verbotene Stoffe“)

  und
- Yohimbe und deren Zubereitung in den Teil C des Anhang III („Stoffe, die von der Gemeinschaft geprüft werden“)

aufgenommen werden sollen.

Mit der Umsetzung dieses VO-Entwurfes ist in nächster Zeit zu rechnen. Anzumerken ist des Weiteren, dass gemäß Art. 8 VO 1925/2006 für einen Stoff, der in Teil C des Anhang III aufgenommen wurde, innerhalb von 4 Jahren auf Basis neu eingereichter wissenschaftlicher Daten entschieden werden kann, ob die Verwendung eines in Anhang III Teil C aufgeführten Stoffes allgemein erlaubt wird oder ob er gegebenenfalls in Anhang III Teil A oder B aufgenommen wird.

» Derzeitige Informationen nicht ausreichend, um Sicherheit von Yohimbe zu belegen «

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Alfred Hagen Meyer
meyer.rechtsanwälte
Partnerschaft mbB
Sophienstr. 5
80333 München
meyerlegal.de

Dr. Uta Verbeek
meyer.science GmbH
Sophienstr. 5
80333 München
www.meyerscience.com