

Fragen und Antworten zur Sicherheit von isoflavonhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden balanzierten Diäten

Ergebnisprotokoll eines Expertengesprächs im BfR am 5. Juni 2008

Offene Fragen zur Risikobewertung von isolierten Isoflavonen in Nahrungsergänzungsmitteln und ergänzenden balanzierten Diäten waren Anlass für ein internationales Expertengespräch im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) am 5. Juni 2008. Derartige Präparate auf Basis von z.B. Soja oder Rotklee sollen Symptome bei Frauen lindern, die unter Wechseljahresbeschwerden leiden. Teilweise werden solche Präparate als Alternative zur „klassischen“ ärztlich verordneten Hormontherapie eingenommen. Bei Isoflavonen handelt es sich um bestimmte pflanzliche Inhaltsstoffe, die wegen vermuteter hormonähnlicher Effekte auch als Phytoestrogene bezeichnet werden.

Die Veröffentlichung der gesundheitlichen Bewertung des BfR von isolierten Isoflavonen im Jahre 2007 auf der BfR-Homepage hat einen intensiven Meinungs austausch unter Experten und interessierten Kreisen aus Wissenschaft und Wirtschaft angestoßen. Danach liegen Hinweise dafür vor, dass isolierte Isoflavone in hoher Dosierung und längerfristig eingenommen Veränderungen am Brustdrüsengewebe und an der Gebärmutter schleimhaut bewirken könnten. Es ist nicht ausgeschlossen, dass diese als estrogenähnlich anzusehenden Effekte auch die Entwicklung von Brustkrebs fördern könnten. Daneben zeigten sich Hinweise für Wechselwirkungen mit dem Stoffwechsel der Schilddrüse. Da Frauen in und nach der Menopause ohnehin ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen, ist aus Sicht des BfR die längerfristige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit einem hohen Gehalt an Isoflavonen für diese Verbrauchergruppe nicht ohne Risiko.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer am BfR-Expertengespräch waren namhafte Wissenschaftler und ausgewiesene Experten aus verschiedenen, für die Fragestellung relevanten Bereichen. Sie kamen aus Österreich, der Schweiz, den USA und Deutschland. Ziel des Expertengesprächs war es, Antworten zu Fragen der Sicherheit von isolierten Isoflavonen bei einer langfristigen Verwendung höherer Dosen in Lebensmitteln für Frauen in der Menopause zu geben.

1 Anlass

In seiner im Jahr 2007 im Internet veröffentlichten fachlichen Bewertung isolierter Isoflavone (http://www.bfr.bund.de/cm/208/isolierte_isoflavone_sind_nicht_ohne_risiko.pdf) kam das BfR zu dem Ergebnis, dass

- die Verträglichkeit höherer Dosen bei Langzeitgabe beim Menschen unzureichend untersucht ist,
- die gegenwärtige Datenlage keine abschließende Bewertung des Risikopotenzials isolierter Isoflavone erlaubt,
- die unkontrollierte Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit (einem hohen Gehalt an) isolierten Isoflavonen über einen längeren Zeitraum hinweg nicht empfohlen werden kann,
- gezielte Informationen für Verbraucher/innen, Apotheker/innen und Ärzten/Ärztinnen angebracht sind,
- eine klare und zutreffende Kennzeichnung derartiger Produkte notwendig ist und
- verbindliche Anforderungen an die Qualität und Spezifikation derartiger Präparate festgelegt werden sollten.

Dazu wurden von interessierten Kreisen mehrere kritische Gutachten vorgelegt.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel des Expertengesprächs, offene Fragen zur Sicherheit von Isoflavonen bei einer langfristigen Verwendung in Lebensmitteln für Frauen in der Menopause, mit Blick auf die folgenden konkreten Fragestellungen, zu diskutieren:

- Bedeutung tierexperimenteller Daten für die Risikobewertung
- Effekte der Isoflavonzufuhr auf die weibliche Brustdrüse und das Endometrium
- Interaktionen mit dem Schilddrüsenhormonstoffwechsel
- Bedeutung etwaiger Matrixeffekte
- Anforderungen an Qualität und Spezifikation von Präparaten

Die Wirksamkeit isolierter/angereicherter Isoflavone bei Frauen in der Peri- und Postmenopause zur Besserung vasomotorischer Symptome wie Hitzewallungen war nicht Gegenstand des Expertengesprächs, da das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) diese Frage zurzeit in einem systematischen Review bearbeitet.

2 Ergebnisse

2.1 Bedeutung tierexperimenteller Daten für die Risikobewertung

Es wurde diskutiert:

- welche Relevanz die vorliegenden tierexperimentellen Daten haben, wonach estrogensensitive Tumorzellen eine verstärkte Proliferation bei Zusatz von Genistein oder Sojaextrakt zum Futter aufwiesen,
- ob das Tiermodell (implantierte humane MCF-7 Brustkrebszellen bei athymischen, ovariectomierten Nacktmäusen mit und ohne zusätzlicher Estradiolgabe mittels Implantat, z. B. Studie Allred et al., 2004, Studie Ju et al., 2006) für die Beantwortung von Fragen der Sicherheit von Isoflavonen für den Menschen geeignet ist.

Die Experten waren einig, dass die Auswahl von Tiermodellen sehr sorgfältig erfolgen und auf die zu untersuchenden Zusammenhänge abgestimmt werden muss.

Es wurde überwiegend bestätigt, dass es sich bei dem genannten Mausmodell um ein in der Krebsforschung weitverbreitetes und anerkanntes Tiermodell mit hoher Relevanz für die Risikobewertung handelt. Bezüglich der Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen bestand nicht zwischen allen Expertinnen und Experten Einigkeit.

Übereinstimmend stellten die Experten fest, dass im Grundsatz gut durchgeführte Humanstudien eine große Relevanz für die Risikobewertung haben. In diesem Zusammenhang wurde auch diskutiert, dass sich gegen die Durchführung von klinischen Studien zur Sicherheit von Isoflavonen an Frauen mit erhöhtem Risiko für Tumore der Brustdrüse ethische Bedenken ergeben können, weshalb zur Evaluierung potenzieller Risiken gut charakterisierten und wissenschaftlich anerkannten präklinischen Modelluntersuchungen am Tier besondere Bedeutung zukommt, vergleichbar mit dem Einsatz bzw. der Bedeutung von Tierstudien bei der Bewertung von Arzneistoffen im Rahmen der Arzneimittelzulassung.

Es wurde berichtet, dass im Tierversuch Genistein nicht nur auf den Estrogenrezeptor-beta (ER-beta) als Agonist wirkt, sondern auch auf den Estrogenrezeptor-alpha (ER-alpha), und somit in Abhängigkeit der vorherrschenden Expression des Estrogenrezeptor-Subtyps im Gewebekontext selektiv über ER-alpha und ER-beta vermittelte Mechanismen wirken kann. Dabei lässt die jeweilige Rezeptorbindung bzw. das Überwiegen eines der Rezeptor-

Subtypen keine zuverlässigen Rückschlüsse darüber zu, ob und in welchem Ausmaß positive oder negative Effekte zu erwarten sind.

Es wurde verdeutlicht, dass die zahlreichen für Estrogene identifizierten Zielgewebe analog auch Wirkorte von Isoflavonen sind.

Im Tierexperiment zeigten sich auch Knochen- und Darmgewebe als markante Wirkorte von Genistein. Es wurde dargelegt, dass Genistein trotz relativ geringer Affinität zum Estrogenrezeptor bei den nach hohen Aufnahmemengen zu erwartenden hohen Gewebskonzentrationen die Homöostase der Zielorgane beeinflussen kann.

Tierexperimentelle Daten zeigten, dass in der Neonatalphase verabreichtes Genistein dosisabhängig zu Veränderungen im Reproduktionssystem führen kann, wie z. B. Beeinträchtigung der Ovarialfunktion, reduzierte Fertilität und Implantation sowie Veränderungen der Zelldifferenzierung in den Ovarien.

2.2 Effekte der Isoflavonzufuhr auf die weibliche Brustdrüse und das Endometrium

Die Experten gaben mehrheitlich zu bedenken, dass bisher durchgeführte Humanstudien nicht ausreichen, um eindeutige und zuverlässige Aussagen über die biologische Wirkung und Sicherheit von isolierten Isoflavonzufuhren für den Menschen treffen zu können. Klinische Studien mit einer adäquaten Zahl von Probandinnen und placebokontrolliertem Design über eine Dauer von mehreren Jahren sind erforderlich, um auch seltene unerwünschte Wirkungen und unerwünschte Langzeiteffekte mit hinreichender Sicherheit ausschließen zu können.

Hinsichtlich der Aussagekraft von untersuchten Effekten auf bestimmte Endpunkte bzw. Marker, wie Brustdrüsengewebisdichte und Endometriumdicke als Prediktor für die Entwicklung von Krebs der Brustdrüse bzw. des Endometriums, bestanden unterschiedliche Auffassungen. Auf die begrenzte Aussagekraft von bisher verfügbaren klinischen Daten zur Wirkung von Isoflavonen auf das Brustdrüsengewebe und das Endometrium wurde hingewiesen.

Mit Blick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen höherem Sojaverzehr und erniedrigten Brustkrebsraten in asiatischen Ländern wurde diskutiert, dass sich die Ernährung in asiatischen Ländern nicht nur hinsichtlich des Konsums von Sojalebensmitteln von der sogenannten westlichen Ernährungsweise unterscheidet. Auch andere Faktoren könnten von Bedeutung sein, z. B. geringerer Fettkonsum, eine insgesamt geringere Energiezufuhr. Der geäußerten Vorstellung, in westlichen Ländern könnte ein Isoflavon-Mangel vorliegen, stimmte die Mehrheit der Expertinnen und Experten nicht zu.

In westlichen Ländern zeigen prospektive Kohortenstudien, die Isoflavone im Blut als Biomarker der Zufuhr messen, keine eindeutigen Ergebnisse. In den wenigen Studien zeigen sich sowohl Hinweise auf ein erhöhtes als auch ein verringertes Brustkrebsrisiko.

Eine erste Beobachtungsstudie zum Effekt der Einnahme von pflanzlichen Präparaten auf das Brustkrebsrisiko (Fall-Kontroll-Studie; USA) zeigt kein erhöhtes Risiko für Phytoöstrogen-Präparate, ist aber in seiner Aussagekraft beschränkt und hinsichtlich der Präparate nicht einfach auf die Situation in Deutschland übertragbar. Daten aus der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), EPIC-Zentrum Heidelberg, 2004-2006, zeigen, dass fast 10 % der Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Lebensjahren isoflavonhaltige Präparate einnehmen.

2.3 Interaktionen mit dem Schilddrüsenhormonstoffwechsel

Die Teilnehmer diskutierten, dass

- Genistein unter anderem die humane Thyreoperoxidase (TPO) hemmt, die den Einbau von Jod in die Tyrosylreste des Thyreoglobulins katalysiert,
- Genistein dadurch die Jodaufnahme beim Menschen beeinträchtigen kann, was sich insbesondere während Schwangerschaft und Laktation sowie in der neonatalen Entwicklung ungünstig auswirken kann,
- die Befunde goitrogener Effekte durch Genistein insbesondere für diejenigen Personen relevant sind, die nicht ausreichend mit Jod versorgt sind.

Einschränkend wurde festgestellt, dass relativ wenige Daten von postmenopausalen Frauen zur Thematik Jod, Isoflavon-Supplementierung und Schilddrüsenhormonachse vorliegen.

Die Frage, welche Stärke ein Jodmangel bei postmenopausalen Frauen aufweisen muss, um infolge der Isoflavon-Supplementierung ungünstige Schilddrüseneffekte bewirken zu können, blieb offen. Vor dem Hintergrund der nach wie vor in Deutschland bestehenden teilweisen Jodunterversorgung ist dieses Problem ernst zu nehmen.

Es wurde festgestellt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen einem Jodmangel und dem Auftreten eines Mammakarzinoms nachweisbar ist, wenngleich keine klare Dosisabhängigkeit zwischen beiden Variablen erkennbar ist.

2.4 Bedeutung etwaiger Matrixeffekte

Es wurde diskutiert, dass sich im Tierversuch mit Zunahme des Anreicherungs- bzw. Extraktionsgrades von Genistein aus pflanzlicher Begleitmatrix auch eine Zunahme der wachstumsstimulierenden Wirkung auf implantierte MCF-7 Tumorzellen zeigte. Unklar ist, welche Stoffe in Soja für derartige Matrixeffekte verantwortlich sind. In Frage kommen z. B. Proteaseinhibitoren, Phytate, Ballaststoffe, phenolische Verbindungen, Saponine, Fructooligosaccharide, Phytosterole sowie andere Isoflavone wie Daidzein oder Equol, möglicherweise auch bestimmte Sojaproteine.

2.5 Anforderungen an Qualität und Spezifikation der Präparate

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer kritisierten, dass

- bisher keine spezifischen, rechtsverbindlichen Anforderungen an isoflavonhaltige Zubereitungen vorliegen,
- die Kennzeichnung der Zubereitungen häufig unzureichend ist,
- Präparate des deutschen Marktes nach aktuellen Untersuchungen einer Lebensmittelüberwachungsbehörde in Deutschland erheblich von den deklarierten Gehalten abweichende Mengen an Isoflavonen enthielten. Die Abweichungen lagen dabei in einer Spanne von weniger als der Hälfte bis zu erheblich mehr als dem Doppelten der Angaben auf der Packung, bei gleichzeitig erheblicher Varianz des Verhältnisses von Aglyka zu Glykosiden (von 15:85 bis 85:15),
- sich die Spektren der Einzelisoflavone bei Soja- bzw. Rotklee-Zubereitungen, aber auch bei Zubereitungen aus der gleichen pflanzlichen Quelle, teilweise signifikant unterschieden,

- bei Lebensmitteln im Gegensatz zur Pharmakovigilanz für Arzneimittel keine laufende und systematische Überwachung der Sicherheit etabliert ist („Nutrivigilanz“).

Es wurde betont, dass

- genaue Angaben zur Präparatezusammensetzung der Isoflavon-Zubereitungen für Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit unerlässlich sind,
- neben Art und Qualität des Studiendesigns die Spezifikationen hinsichtlich Gehalt, Zusammensetzung und Reinheit der eingesetzten isoflavonhaltigen Zubereitungen anzugeben sind,
- zur Standardisierung und Vergleichbarkeit weitergehende Angaben notwendig sind, wie z. B. Isoflavon-Quelle, Art des Extraktes (Lösemittel, Temperatur, pH-Wert, Reinigungsschritte etc.), Galenik, Gesamt-Isoflavonmenge, Spektrum und Gehalt der einzelnen Isoflavone und ihrer Glykoside bzw. andersartiger Konjugate, ggf. zusätzliche Nährstoffe (Vitamine, Mineralstoffe etc.) sowie Angaben zur Berechnungsweise der wirksamen Inhaltsstoffe,
- im Falle der Festsetzung von Grenzwerten für Einzelstoffe die Bioverfügbarkeit aus den jeweiligen Formulierungen beachtet werden sollte.

3 Zusammenfassung

Die Teilnehmer des Expertentreffens waren einig, dass die Aufnahme von Isoflavonen im Rahmen einer normalen Soja-Kost bei üblichen Verzehrsmengen nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand als unbedenklich angesehen werden kann. Hingegen stellt sich die Risikobewertung bei Verzehr von Zubereitungen und Produkten mit isolierten/angereicherten Isoflavonen grundsätzlich anders dar. Diese sind nicht a priori als gesundheitlich unbedenklich anzusehen. Einhelligkeit bestand auch darin, dass es sich bei Isoflavonen um biologisch aktive Substanzen handelt.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die Datenlage zur Bewertung isolierter/angereicherter Isoflavone unzureichend ist, die bisher durchgeführten Humanstudien keine zuverlässigen Aussagen über biologische Wirkung und Sicherheit von Isoflavonen erlauben, und dass hinreichend Daten und Hinweise aus Studien vorliegen, die nahelegen, dass die Verwendung von isolierten/angereicherten Isoflavonen bei peri- und postmenopausalen Frauen nicht a priori als unbedenklich anzusehen ist. Es bestand nicht zwischen allen Expertinnen und Experten Einigkeit.

Zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden werden von den Vertreibern verschiedene Präparate mit Isoflavon-Dosierungen von 20 bis zu 150 mg pro Tag empfohlen. Bei Frauen in der peri- bzw. postmenopausalen Lebensphase gilt das Risiko des Vorhandenseins unerkannter Krebszellen der Brustdrüse (dormant cancer cells) als deutlich erhöht, weshalb diese als besondere Risikogruppe anzusehen sind. Angesichts einer großen Präparateanzahl (allein in Deutschland über 150) und der zusätzlichen Verfügbarkeit weiterer Präparate über das Internet, fehlender Spezifikationen, unzureichender Angaben zur Zusammensetzung und starker Abweichungen zwischen deklarierten Gehalten und wahrer Zusammensetzung erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine wissenschaftlich fundierte, zuverlässige Analyse von Nutzen und Risiko nicht möglich. Sie wird aber für dringend erforderlich gehalten.

Von Seiten der Wirtschaft wurden bestehende Unsicherheiten in der Bewertung der Isoflavone in den Vordergrund gestellt. Wirtschaftsvertreter erinnerten daran, dass an die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bereits eine schriftliche Bitte des BfR als nationaler EFSA-Kontaktstelle um Erstellung eines wissenschaftlichen Gutachtens zur Be-

wertung erfolgt ist und Empfehlungen für Risiko-Management-Maßnahmen das Ergebnis der Bewertung abwarten sollten, auch um eine europaweit einheitliche Vorgehensweise zu erreichen.

Von Seiten des BfR und anderer Expertinnen und Experten wurde hingegen darauf hingewiesen, dass es bereits jetzt einen Handlungsbedarf gibt, um festzulegen, welche Anforderungen an die Produkte hinsichtlich ihrer Qualität und Spezifikation zu stellen sind. Es liegt in der Verantwortung der Lebensmittelunternehmen, Maßnahmen zu treffen, um Risiken zu meiden oder zu verringern. Die Gewinnung weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde allgemein als wünschenswert angesehen.