

DOI 10.17590/20211105-095751

## Markierung von Aalen mit Alizarinrot S: Zur Bewertung gesundheitlicher Risiken sind weitere Studien erforderlich

Stellungnahme 034/2021 des BfR vom 5. November 2021

Zur Stabilisierung der Bestände des europäischen Aals werden Jungaale an der Atlantikküste abgefischt und anschließend in Binnengewässern wieder ausgesetzt. Das Aussetzen der Aale erfolgt entweder umgehend (Glasaalbesatz) oder nach einer zwischenzeitlichen Aufzucht in Aalfarmen (Farmaalbesatz). Bevor die Aale ausgesetzt werden, werden sie häufig mit dem Farbstoff Alizarinrot S (ARS) markiert, um den Erfolg der getroffenen Maßnahmen besser kontrollieren zu können.

Der Farbstoff lagert sich dabei primär in knöcherne Strukturen ein und kann in wiedergefangenen Besatzaalen auch nach Jahren nachgewiesen werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat sich mit dem Verzehr von markierten Aalen und den daraus möglicherweise resultierenden gesundheitlichen Risiken befasst. Nach gegenwärtigem Wissensstand ist eine Risikobewertung jedoch nicht möglich. Es fehlen Informationen zur Abschätzung der täglichen Aufnahme von ARS durch bestimmte Verbrauchergruppen, die womöglich regelmäßig markierten Aal verzehren, sowie weitere Daten zur Beurteilung der toxikologischen Eigenschaften von ARS.

Nach Ansicht des BfR kann gegenwärtig lediglich eine vorläufige Einschätzung der toxikologischen Relevanz von möglicherweise auftretenden ARS-Rückständen im verzehrbaren Aalgewebe vorgenommen werden. Als Grundlage wurde dazu das sogenannte TTC-Konzept herangezogen. Dabei werden Stoffe anhand ihrer chemischen Struktur in unterschiedliche Kategorien eingeteilt. Für jede dieser Kategorien wurde zuvor basierend auf Erfahrungswerten ein sogenannter *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) festgelegt. Der TTC beschreibt die maximale tägliche Aufnahme eines Stoffes, bei der nach gegenwärtigem Stand des Wissens angenommen werden kann, dass das Auftreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen unwahrscheinlich ist.

Bestimmte Merkmale in der chemischen Struktur von ARS wurden von den Fachleuten des BfR als Hinweis auf eine mögliche genotoxische Wirkung interpretiert. Für die Einschätzung der toxikologischen Relevanz wurde daher ein TTC mit 0,0025 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde ein ARS-Gehalt im Aalmuskelgewebe in Höhe der Nachweisgrenze von  $8,9 \mu\text{g}/\text{kg}$  angenommen. Die auf dieser Basis durchgeführten Modellrechnungen ergaben, dass ein Mensch langfristig durchschnittlich bis zu 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnte, ohne dass es zu einer Überschreitung des TTC kommen würde. Allerdings erschien es vorstellbar, dass zumindest bestimmte Verbrauchergruppen über einen längeren Zeitraum mehr als 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnten. Dies würde zu einer Überschreitung des TTC-Werts für genotoxische (erbgutverändernde) Substanzen führen. Diese Berechnungen sind jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Die behelfsmäßige Einschätzung der toxikologischen Relevanz mit dem TTC-Konzept stellt keine abschließende Risikobewertung dar. Für eine gesundheitliche Risikobewertung sind weitere Studien notwendig.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt Stellung zu möglichen gesundheitlichen Risiken, welche sich für Verbraucherinnen und Verbraucher aus dem Verzehr von mit Alizarinrot S (ARS) markierten Aalen ergeben könnten. Der Farbstoff Alizarinrot S (ARS) wird dabei zur Markierung von Jungaalen (Glasaale oder Farmaale) im Rahmen einer Erfolgskontrolle von Besatzverfahren eingesetzt. Der Farbstoff lagert sich primär in knöcherne Strukturen ein und kann dort auch nach Jahren noch detektiert werden. Die vorliegende Bewertung erfolgte anlässlich der Veröffentlichung neuer Daten zur Anreicherung von ARS im verzehrbaren Aalmuskelgewebe (Baer *et al.* 2020; Kullmann *et al.* 2020), die im Rahmen eines Forschungsvorhabens der Landesforschungsanstalt für Landwirtschaft und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern, des Landesamtes für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommerns sowie der Universität Hamburg erhoben worden waren.

## 2 Ergebnis

Die gegenwärtig verfügbaren Daten ermöglichen keine abschließende Risikobewertung. Für eine umfassende wissenschaftliche Bewertung eines Stoffes, der bewusst in die Lebensmittelkette eingebracht werden soll, sind in der Regel umfassende Daten hinsichtlich deren toxikologischen Eigenschaften sowie der sich ergebenden Exposition erforderlich. Unter Punkt 3.2.2 dieser Stellungnahme wird ausführlich dargelegt, welche Daten aus Sicht des BfR für eine abschließende wissenschaftliche Risikobewertung im konkreten Fall notwendig wären.

Eine behelfsweise Einschätzung der toxikologischen Relevanz ist über das TTC-Konzept möglich. Die behelfsweise Einschätzung anhand des TTC (*Threshold of Toxicological Concern*) stellt jedoch keine Risikobewertung dar, könnte im konkreten Fall allerdings als ein Parameter im Rahmen einer Entscheidung durch das Risikomanagement herangezogen werden.

Da für ARS, aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu bekannten genotoxischen Substanzen, Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial vorliegen und zudem eine potenzielle Exposition oberhalb des entsprechenden TTC-Werts zumindest für bestimmte Verbrauchergruppen möglich erscheint, sollte dieser Endpunkt aus Sicht des BfR experimentell abgeklärt werden (nähere Ausführungen in Abschnitt 3.2.1).

Sollte sich ARS in den *in vitro*-Studien als genotoxisch erweisen und sich dieser Befund auch *in vivo* bestätigen, so wäre das beabsichtigte Einbringen des Stoffes in die Lebensmittelkette aus Sicht des BfR nicht mit dem üblicherweise für genotoxische und (potenziell) kanzerogene Stoffe angewendeten Minimierungsgebot (ALARA-Prinzip; *as low as reasonably achievable*) vereinbar. Sofern aber die neuen Untersuchungen den Verdacht auf eine genotoxische Wirkung nicht erhärten sollten, wäre das Auftreten gesundheitsschädlicher Wirkungen gemäß dem TTC-Konzept als unwahrscheinlich einzuschätzen. Allerdings würde auch diese Einschätzung, aufgrund der enthaltenen Unsicherheiten, keine abschließende Risikobewertung darstellen. Die Zulassung von ARS für Markierungsvorhaben in der Fischereibiologie ist eine Maßnahme des Risikomanagements.

## 3 Begründung

### 3.1 Ergebnisse aus früheren Bewertungen durch das BfR

Das BfR befasste sich erstmals im Jahr 2016 mit einer Bewertung der möglichen gesundheitlichen Risiken, welche sich für Verbraucherinnen und Verbraucher aus dem Verzehr von mit ARS markierten Aalen ergeben könnten. Eine abschließende Risikobewertung war aus Sicht des BfR zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Die Gründe hierfür waren zum einen das Fehlen

toxikologischer Daten zur Charakterisierung des Gefährdungspotenzials von ARS. Zum anderen ließ sich die aus dem Verzehr markierter Aale resultierende Exposition gegenüber ARS nicht ermitteln, da keine Daten zu den jeweiligen Gehalten in den verzehrbaren Aalgeweben und keine belastbaren Daten zum Aalverzehr vorlagen.

Im Jahr 2019 befasste sich das BfR erneut mit der Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das sich aus der Verwendung von ARS zur Markierung von Aalen ergeben könnte. Dazu wurden neue Daten zur Anreicherung des Farbstoffs im verzehrbaren Aalmuskelgewebe berücksichtigt, die im Rahmen eines Forschungsvorhabens der Landesforschungsanstalt für Landwirtschaft und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern, des Landesamtes für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommerns sowie der Universität Hamburg erhoben worden waren und dem BfR durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) übermittelt wurden.

Die neuen Informationen zur Anreicherung von ARS im Aalmuskelgewebe ermöglichten lediglich eine vorläufige Einschätzung anhand des TTC-Konzepts. Die chemische Struktur von ARS weist bestimmte Merkmale auf, die als Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial interpretiert werden können. Deshalb wurde in der vorläufigen Einschätzung ein TTC von 0,0025 µg/kg Körpergewicht (KG) berücksichtigt. Darüber hinaus wurde ein ARS-Gehalt im verzehrbaren Aalmuskelgewebe in Höhe der analytischen Nachweisgrenze von 8,9 µg/kg zugrunde gelegt („*upper bound*-Ansatz“). Auf dieser Grundlage durchgeführte Modellrechnungen ergaben, dass eine Person langfristig im Durchschnitt bis zu 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnte, ohne dass es zu einer Überschreitung des TTC für Stoffe mit genotoxischem Potenzial (0,0025 µg/kg KG) kommen würde. Allerdings erschien es auf Grundlage der verfügbaren Daten vorstellbar, dass bestimmte Verbrauchergruppen über einen längeren Zeitraum mehr als 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnten.

Diese Modellrechnungen sind jedoch aufgrund des Fehlens stoffspezifischer Daten mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine behelfsweise Abschätzung mit Hilfe des TTC-Konzepts ist grundsätzlich nicht als abschließende Risikobewertung zu verstehen. Das BfR weist darauf hin, dass das TTC-Konzept ursprünglich für die Einschätzung der toxikologischen Relevanz von unbeabsichtigten bzw. unvermeidbaren Expositionen gegenüber Kontaminanten etabliert wurde.

Eine vom BfR durchgeführte neue Recherche der wissenschaftlichen Fachliteratur zu ARS hat, über die bereits erwähnten Veröffentlichungen zu ARS-Rückständen in Fischen (Baer *et al.* 2020; Kullmann *et al.* 2020) hinaus, keinen neuen Sachstand ergeben.

### 3.2 Empfehlungen zur Verbesserung der Datengrundlage

Mit Blick auf die wissenschaftliche Risikobewertung sind dem BfR keine Vorgaben bekannt, die sich unmittelbar auf die Verwendung von chemischen Substanzen zur Markierung von für die Lebensmittelgewinnung genutzten Tieren beziehen.

Zur Beantwortung der Frage, welche Tests in welcher Form für eine Gefährdungsbeurteilung der Verwendung von ARS für Markierungsvorhaben in der Fischereibiologie erforderlich wären, werden im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme daher Leitlinien herangezogen, in denen Anforderungen für vergleichbare Fragestellungen im Lebensmittelbereich in der EU beschrieben werden. Bevor beispielsweise Lebensmittelzusatzstoffe, Futtermittelzusatzstoffe oder auch Tierarzneimittel in die Lebensmittelkette eingebracht werden dürfen, ist in der Regel die gesundheitliche Unbedenklichkeit für Verbraucherinnen und Verbraucher durch eine vollständige Risikobewertung nachzuweisen. Hierfür werden bestimmte Mindestanforderungen hinsichtlich der toxikologischen Daten für die wissenschaftliche Bewertung formuliert, die in der Regel durch Rechtsvorschriften und wissenschaftliche Leitfäden spezifiziert werden.

Solche Anforderungen sind beispielsweise in den Leitlinien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für die Bewertung von Lebensmittelzusatzstoffen („*Guidance for submission for food additive evaluations*“) oder auch für die Bewertung von Futtermittelzusatzstoffen („*Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the consumer*“) beschrieben (EFSA 2012; EFSA 2017).

Im Hinblick auf Kontaminanten sind die Anforderungen an die Risikobewertung weniger eindeutig festgelegt. Der Wissenschaftliche Ausschuss der EFSA empfiehlt hier die Verwendung des TTC-Konzepts als Entscheidungshilfe, ob die Exposition gegenüber einer solchen Substanz so niedrig ist, dass das Auftreten nachteiliger Auswirkungen auf die Gesundheit als wenig wahrscheinlich angesehen werden kann (EFSA 2019). Bei einer Überschreitung des TTC werden in der Regel umfangreichere Daten für eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos benötigt (EFSA 2019).

Eine Zulassung von ARS für Markierungsvorhaben in der Fischereibiologie ist eine Maßnahme des Risikomanagements. Aus wissenschaftlicher Bewertungssicht ergeben sich im konkreten Fall zwei mögliche Handlungsoptionen, die im Folgenden detaillierter ausgeführt werden.

### 3.2.1 Behelfsweise Einschätzung der toxikologischen Relevanz mittels TTC-Konzept

Beim TTC-Konzept werden Stoffe, für die keine oder nur unzureichende toxikologische Daten vorliegen, anhand ihrer chemischen Struktur einer Substanzklasse zugeordnet. Auf Basis umfangreicher toxikologischer Daten zu strukturverwandten Verbindungen wurden für jede dieser Substanzklassen maximale Aufnahmemengen (TTC) abgeleitet, bis zu deren Erreichen das Auftreten gesundheitsschädlicher Wirkungen als wenig wahrscheinlich angesehen wird.

Die Anwendung des TTC-Konzepts ist lediglich für eine vorläufige Einschätzung der toxikologischen Relevanz von unbeabsichtigten bzw. unvermeidbaren Expositionen vorgesehen. Für eine toxikologische Risikobewertung werden in der Regel umfangreichere Daten erforderlich. Eine ausschließliche Beurteilung anhand des TTC-Konzepts wird für Stoffe, die beabsichtigt in die Lebensmittelkette eingebracht werden sollen und in der EU einem Zulassungsverfahren unterzogen werden, aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten als unzureichend angesehen. Die behelfsweise Einschätzung anhand des TTC könnte im konkreten Fall allerdings als ein Parameter im Rahmen der Entscheidung durch das Risikomanagement herangezogen werden.

Das BfR hat im Jahr 2019 unter Anwendung des TTC-Konzepts behelfsweise die toxikologische Relevanz einer Exposition gegenüber ARS rückblickend beschrieben, die sich aus dem Verzehr von markierten Aalen ergeben haben könnte. Weil ARS eine strukturelle Ähnlichkeit zu bekannten genotoxischen Verbindungen aufweist, wurde ein TTC von 0,0025 µg/kg KG berücksichtigt. Darüber hinaus wurde ein ARS-Gehalt im verzehrbaren Aalmuskelgewebe in Höhe der berichteten Nachweisgrenze von 8,9 µg/kg zugrunde gelegt („*upper bound-Ansatz*“). Auf dieser Grundlage durchgeführte Modellrechnungen ergaben, dass eine Person langfristig im Durchschnitt bis zu 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnte, ohne dass es zu einer Überschreitung dieses TTC-Werts für Stoffe mit genotoxischem Potenzial (0,0025 µg/kg KG) kommen würde. Bei einer 60 kg schweren Person entspricht dies einer durchschnittlichen Verzehrsmenge von 17 g Aal pro Tag. Allerdings erschien es vorstellbar, dass zumindest bestimmte Verbrauchergruppen über einen längeren Zeitraum mehr als 0,28 g Aal pro kg KG und Tag verzehren könnten. Dies würde zu einer Überschreitung des TTC-Werts für genotoxische Substanzen führen.

Beim Vorliegen von Strukturhinweisen auf ein genotoxisches Potenzial und einer Exposition, die zur Überschreitung des entsprechenden TTC-Werts führen könnte, sind in der Regel toxikologische Studien zur Abklärung des genotoxischen Potenzials erforderlich (EFSA 2019). Die experimentelle Abklärung des genotoxischen Potenzials ist daher aus Sicht des BfR erforderlich.

Gemäß des EFSA-Leitfadens „*Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment*“ sind dabei in einem ersten Schritt zum Beispiel die nachfolgend genannten Studien für eine Bewertung geeignet (EFSA 2011):

- „*Bacterial Reverse Mutation Assay*“ nach OECD TG 471 zur Abklärung des genmutagenen Potenzials

und zusätzlich mindestens

- „*In vitro Mammalian Cell Micronucleus Test*“ an Säugerzellen nach OECD TG 487 zur Abklärung des klastogenen sowie aneugenen Potenzials

Die Studien sollten dabei unter akkreditierten Bedingungen und gemäß den Standards der „Guten Laborpraxis“ (GLP) durchgeführt werden. Sofern beide Tests negativ ausfallen, kann davon ausgegangen werden, dass der zu beurteilende Stoff keine genotoxische Aktivität besitzt. Positive Befunde wären hingegen mit Hilfe geeigneter *in vivo*-Studien weiter abzuklären (EFSA 2011).

Sollte sich ARS in den *in vitro*-Studien als genotoxisch erweisen und sich dieser Befund auch *in vivo* bestätigen, so wäre das beabsichtigte Einbringen des Stoffes aus Sicht des BfR nicht mit dem üblicherweise für genotoxische und (potenziell) kanzerogene Stoffe angewendete Minimierungsgebot (ALARA-Prinzip: *as low as reasonably achievable*) vereinbar.

Sofern aber entsprechende Untersuchungen den Verdacht eine genotoxische Wirkung nicht erhärten sollten, wäre ARS gemäß den in der Software Toxtree (v2.6.13) hinterlegten erweiterten Entscheidungsregeln nach Cramer *et al.* (1978) der Cramer-Klasse III zuzuordnen (TTC: 1,5 µg/kg KG). In diesem Fall wäre das Auftreten gesundheitsschädlicher Wirkungen gemäß dem TTC-Konzept als wenig wahrscheinlich einzuschätzen.

Das BfR weist darauf hin, dass belastbare neue Daten zur Genotoxizität von ARS nur einen Teil der bestehenden Unsicherheiten ausräumen würden. Die Daten zu den potenziellen Rückständen der Färbesubstanz im verzehrbaren Gewebe adulter Aale sind ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet. Die von Kullmann *et al.* (2020) durchgeführten Untersuchungen entsprechen nicht den gängigen Standards zur Bestimmung von Rückständen in tierischen Geweben, wie sie beispielsweise für Futtermittelzusatzstoffe gefordert werden (EFSA 2017). So wurde zum einen auf den Einsatz radioaktiv markierter Substanz verzichtet, wodurch kein Rückschluss auf möglicherweise entstehende Metaboliten möglich ist. Zum anderen liegen dem BfR keine Informationen zu chemischen Verunreinigungen der eingesetzten Färbesubstanzen vor. Dies könnte zu einer erheblichen Unterschätzung der toxikologischen Relevanz führen. Auf der anderen Seite wurde für die Modellrechnungen angenommen, dass ARS im verzehrbaren Aalgewebe in Höhe der Nachweisgrenze vorliegt. Hieraus könnte sich eine Überschätzung der toxikologischen Relevanz ergeben.

### 3.2.2 Datenanforderungen im Rahmen einer umfassenden Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken

Die für eine Risikobewertung als erforderlich angesehenen Datenanforderungen können sich abhängig von der vorgesehenen Verwendung eines Stoffes unterscheiden. Es werden aber

in der Regel bestimmte Mindestanforderungen gestellt, um eine hinreichend belastbare Risikobewertung durchführen zu können. Um eine wissenschaftliche Bewertung der gesundheitlichen Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher durchführen zu können, sind nach Einschätzung des BfR die folgenden Informationen unerlässlich:

(1) *Chemische Daten*

- Stoffidentität
- Physikochemische Eigenschaften der Substanz
- Spezifikation der Färbesubstanz in Bezug auf Reinheit und Verunreinigungen

(2) *Daten zur Abschätzung der Exposition*

- Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion (ADME) der Färbesubstanz in markierten Fischen
- Rückstände aus der Färbelösung in verzehrbaren Geweben zum Zeitpunkt der Lebensmittelgewinnung
- Repräsentative Daten zum Verzehr von Lebensmitteln, die aus markierten Fischen gewonnen werden

Die Untersuchungen bezüglich der Rückstände sollten grundsätzlich den Anforderungen entsprechen, wie sie beispielsweise für Futtermittelzusatzstoffe beschrieben sind (EFSA 2017), und auch relevante Metaboliten und Verunreinigungen der eingesetzten Färbesubstanz berücksichtigen. Falls diese Untersuchungen auf eine sehr geringe Verbraucherexposition hindeuten, könnte man gegebenenfalls auch ohne Verzehrdaten eine Risikoeinschätzung vornehmen.

(3) *Toxikologische Daten*

Die erforderlichen toxikologischen Untersuchungen beziehen sich auf alle Rückstände, für die eine relevante Exposition angenommen wird und die unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen als toxikologisch relevant eingeschätzt werden.

(a) *Charakterisierung des genotoxischen Potentials*

Gemäß der grundsätzlichen Annahme, wonach für genotoxische Stoffe mit einem DNA-reaktiven Wirkmechanismus keine Wirkschwelle bestimmt werden kann und diese Stoffe daher nicht absichtlich in die Lebensmittelkette eingebracht werden sollten, wären die folgenden *in vitro*-Tests für eine erste Einschätzung der genotoxischen Aktivität geeignet.

- „*Bacterial Reverse Mutation Assay*“ nach OECD TG 471 zur Abklärung des genmutagenen Potentials

und zusätzlich mindestens

- „*In vitro Mammalian Cell Micronucleus Test*“ an Säugerzellen nach OECD TG 487 zur Abklärung des klastogenen sowie aneugenen Potentials

Positive Befunde wären anschließend mit Hilfe geeigneter *in vivo*-Studien gemäß den Empfehlungen der EFSA (EFSA 2011) weiter abzuklären.

(b) *Charakterisierung der Stoff-inhärenten toxischen Eigenschaften*

Neben der Abklärung des genotoxischen Potenzials muss zudem eine allgemeine Charakterisierung der Stoff-inhärenten toxischen Eigenschaften des zu bewertenden Stoffes erfolgen. Dazu ist nach einschlägigen Leitlinien der EFSA in aller Regel zumindest eine subchronische Toxizitätsstudie erforderlich (EFSA 2012; EFSA 2017):

- „Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents“ nach OECD TG 408 zur Abklärung möglicher toxischer Eigenschaften sowie der Ableitung toxikologischer Richtwerte, wie beispielsweise einem *accaptable daily intake* (ADI)

(c) *Weiterführende Charakterisierung der Stoff-inhärenten toxischen Eigenschaften*

Abhängig von den Ergebnissen der Genotoxizitätsprüfung und der subchronischen Toxizitätsstudie werden gegebenenfalls noch weitere Untersuchungen (z. B. chronische orale Toxizität, Reproduktionstoxizität, Kanzerogenität) für eine abschließende Bewertung benötigt.

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website

Themenseite zu Fisch:

[https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/fisch-4814.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/fisch-4814.html)



„Stellungnahmen-App“ des BfR

#### 4 Referenzen

Baer J., Becke C., Bentele H. M., Habedank F., Brinker A. (2020). Quantification of alizarin red S uptake in coregonid eggs after mass-marking. *Journal of Fish Biology*: 1-3.

Cramer G. M., Ford R. A., Hall R. L. (1978). Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16: 255-276.

EFSA (European Food Safety Authority) (2019). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal* 17: 5708.

EFSA (European Food Safety Authority: EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)) (2012). Guidance for submission for food additive evaluations. *EFSA Journal* 10: 2760.

EFSA (European Food Safety Authority: Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP)) (2017). Guidance on the assessment of the safety of feed additives for the consumer. *EFSA Journal* 15: 5022.

EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2011). Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. *EFSA Journal* 9: 2379.

Kullmann L., Habedank F., Kullmann B., Tollkuhn E., Frankowski J., Dorow M., Thiel R. (2020). Evaluation of the bioaccumulation potential of alizarin red S in fish muscle tissue using the European eel as a model. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 412: 1181-1192.

### Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.