

DOI 10.17590/20200107-151732

Zuckerersatz Allulose: Für eine gesundheitliche Bewertung als Lebensmittelzutat sind weitere Daten erforderlich

Stellungnahme Nr. 001/2020 des BfR vom 8. Januar 2020

Der Stoff D-Allulose gehört zur Gruppe der Einfachzucker (Monosaccharide). Die Süßkraft von D-Allulose entspricht in etwa 70 % der Süßkraft von Haushaltszucker (Saccharose). Mit dem Verzehr von D-Allulose ist jedoch eine deutlich geringere Kalorienaufnahme verbunden. Daher ist u. a. D-Allulose als Zuckerersatz im Rahmen der Nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz in Fertigprodukten des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) vorgesehen. Zur Sicherheit von D-Allulose als neuartigem Lebensmittel wurde bisher durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) noch keine Stellungnahme verabschiedet.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat anhand der aktuellen Datenlage untersucht, ob die Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat ein gesundheitliches Risiko darstellen könnte. Hintergrund ist der Anstieg von Infektionen mit dem hochvirulenten Keim *Clostridium difficile* in den USA, der 2018 im Zusammenhang mit der Verwendung eines anderen kalorienarmen Zuckers als Lebensmittelzutat, dem Disaccharid Trehalose, beschrieben wurde. Anhand der derzeit vorliegenden Daten kann nicht abschließend bewertet werden, ob ähnliche gesundheitliche Risiken bei der Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat gerechtfertigt sind.

Das BfR kommt in seiner Risikobewertung zu folgenden Ergebnissen:

- Die Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat könnte das Wachstum von Bakterien der Gattung *Klebsiella*, wie z. B. *K. pneumoniae*, im menschlichen Körper selektiv begünstigen. Während gesunde Menschen bei einer Besiedlung mit Klebsiellen keine Symptome zeigen, gehören die Bakterien in Krankenhäusern zu den fünf häufigsten Verursachern im Krankenhaus erworbener Infektionen (vor allem Sepsis und Lungenentzündung). Gesundheitliche Risiken durch den regelmäßigen Verzehr von Lebensmitteln, denen D-Allulose zugesetzt wird, wären daher zunächst vor allem in Krankenhäusern relevant.
- Im Falle des Zusatzes von D-Allulose zu Lebensmitteln könnte im Rahmen der mikrobiologischen Lebensmittelüberwachung *Klebsiella* spp. überwachungsrelevant werden.
- Aus Sicht der Risikobewertung ist noch wissenschaftlich zu klären, inwieweit ein regelmäßiger Verzehr bisher unüblicher Mengen von D-Allulose als neuartiges Lebensmittel die Konzentration dieses Zuckers in bestimmten menschlichen Körperregionen erhöht, das Vorkommen und die Eigenschaften von *Klebsiella* spp. im menschlichen Darmmikrobiom unerwünscht beeinflusst bzw. die Infektiosität virulenter Klebsiellen (insb. *K. pneumoniae*) verändert.

Das spezielle Risiko der Begünstigung von humanpathogenen Bakterien im menschlichen Körper durch Lebensmittelzutaten – wie im Fall von Trehalose – ist als möglicherweise „neu auftretendes Risiko (emerging risk)“ zu betrachten. Es wurde in den bisher durchgeführten Sicherheitsbewertungen, die vor allem in verschiedenen Ländern Asiens und in den USA die Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat autorisiert haben, nicht berücksichtigt.

		BfR-Risikoprofil: Zuckersatz Allulose: Für eine gesundheitliche Bewertung als Lebensmittelzutat sind weitere Daten erforderlich (Stellungnahme Nr. 001/2020)			
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung Personen mit geschwächtem Immunsystem				 
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat	Eine abschließende Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken ist aus den derzeit vorliegenden Daten nicht möglich.				
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei	Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich		Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 001/2020 des BfR vom 8. Januar 2020).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat eine Risikobewertung des Monosaccharides D-Allulose vorgenommen, das als möglicher Zuckersatz im Rahmen der Nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie vorgesehen ist. Hintergrund für die Bewertung des BfR ist ein Anstieg von Infektionen mit hochvirulenten *Clostridium difficile* in den USA, der im Zusammenhang mit der Verwendung eines anderen seltenen Zuckers, des Disaccharids Trehalose, als Lebensmittelzutat aufgetreten ist. Es stellt sich die Frage, ob die Möglichkeit einer solchen Problematik auch durch die erhöhte Verwendung von D-Allulose bestehen könnte.

Das BfR hat sich mit folgenden Fragen beschäftigt:

- Werden durch die Verwendung von Allulose das Wachstum und die Infektiosität von humanpathogenen Bakterien begünstigt (z. B. *Clostridium difficile*)?
- Welche Keime könnten davon betroffen sein?
- Ergibt sich aus der Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat ein gesundheitliches Risiko?

2 Ergebnis

Aus Sicht des BfR wird Folgendes festgestellt:

- Aus einer Fall-Kontrollstudie liegen Hinweise dafür vor, dass das D-Allulose-Verwertungssystem in *Klebsiella pneumoniae* ein eigenständiger Pathogenitätsfaktor sein könnte.
- Mehr als zwei Drittel der in öffentlichen Datenbanken verfügbaren Isolate aus der Gattung *Klebsiella*, darunter auch multiresistente und/oder hypervirulente Stämme von *K. pneumoniae*, enthalten in ihrem Genom das in der o. g. Studie identifizierte Gencluster zur Verwertung von D-Allulose. Eine Aussage zur Funktionalität dieser Gencluster ist auf Basis der verfügbaren Sequenzdaten nicht möglich. Aus den Analysen der öffentlich verfügbaren *K. pneumoniae* Genome kann kein Hinweis auf einen Zusammenhang des D-Allulose-Verwertungssystems mit der Pathogenität bzw. Resistenz der Bakterien gegen antimikrobielle Substanzen abgeleitet werden.
- Mit der Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat ist ein Potenzial verbunden, das Wachstum von Bakterien der Gattung *Klebsiella*, wie z. B. *K. pneumoniae*, in menschlichen Körperkompartimenten selektiv zu begünstigen.
- Auf Grund der infektionsbiologischen Eigenschaften von *K. pneumoniae* könnte eine selektive Begünstigung des Wachstums zuerst in Krankenhäusern auffällig werden.
- Das BfR weist darauf hin, dass im Falle des Zusatzes von D-Allulose zu Lebensmitteln aus Sicht der mikrobiologischen Lebensmittelüberwachung *Klebsiella spp.* überwachungsrelevant werden könnten.

Weiterhin ist aus Sicht der Risikobewertung wissenschaftlich zu klären, inwieweit ein regelmäßiger Verzehr bisher unüblicher Mengen von D-Allulose als neuartiges Lebensmittel

- a) die Konzentration dieses Zuckers in bestimmten menschlichen Körpersegmenten erhöht,
- b) das Vorkommen und die Eigenschaften von *Klebsiella spp.* im menschlichen Darmmikrobiom unerwünscht beeinflusst bzw.
- c) die Infektiösität virulenter Klebsiellen (insb. *K. pneumoniae*) verändert.

Abschließend stellt das BfR fest, dass in den bisher durchgeführten Sicherheitsbewertungen, die in anderen Ländern die Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat autorisiert haben (vor allem in Asien und in den USA), die Problematik der potenziellen Selektion und Wachstumsbegünstigung von humanpathogenen Bakterien im menschlichen Körper nicht berücksichtigt wurde. Dieses spezielle Risiko wurde erstmalig 2018 in den USA am Beispiel des Disaccharides Trehalose evident und ist daher als möglicherweise „neu auftretendes Risiko (*emerging risk*)“ zu betrachten.

3 Begründung

3.1 Hintergrund

Die Kohlenhydrate Trehalose (ein Disaccharid aus Pilzen mit Kälteschutzeigenschaften) und D-Allulose (ein nahezu unverdauliches, aber süß schmeckendes, C3-Epimer des Monosaccharides Fruktose) kommen in der Natur nur in geringen Mengen vor. Mittels geeigneter technologischer Verfahren sind beide Zucker in den letzten Jahren in großer Menge und kostengünstig verfügbar geworden. Trehalose wird in den USA seit den 2000er Jahren als Lebensmittelzutat eingesetzt. In der EU wurde mit der Entscheidung 2001/721/EG ebenfalls eine Verkehrsgenehmigung für Trehalose als Lebensmittelzutat nach *Novel Food* Verordnung (VO (EG) Nr. 258/97) erteilt.

Parallel zum Anstieg der Verwendung von Trehalose in Lebensmitteln wurde in den USA ein Anstieg schwerer durch *Clostridium difficile* bedingter Kolitis-Fälle in Krankenhäusern registriert. Als dafür verantwortlich wurden drei *C. difficile*-Typen mit erhöhter Virulenz identifi-

ziert, die unabhängig voneinander durch Mutation die Fähigkeit zur Verwertung von Trehalose neu erworben hatten (Collins et al., 2018 a und b).

D-Allulose (Syn. Psicose) wird in Asien (Japan, China, Korea) seit 2010 als süßende Lebensmittelzutat eingesetzt. In den USA hat die Food and Drug Administration (FDA) für D-Allulose in 2016 und 2017 mehrfach den GRAS (*generally recognized as safe*)-Status erteilt (GRAS Nr. 647, Nr. 693 und Nr. 755). In Europa liegen der EFSA mehrere *Novel Food*-Anträge für D-Allulose vor, deren Bewertung gegenwärtig anhängig ist.

In Deutschland ist die mögliche Verwendung von D-Allulose als Ersatz von Saccharose ein zentraler Bestandteil der „Nationalen Reduktions- und Innovationsstrategie für Zucker, Fette und Salz“. Die technologische Auslotung der Verwendungsbedingungen für D-Allulose wird vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) im Rahmen eines Verbundprojekts im Zeitraum 2018 – 2021 gefördert.

3. 2 D-Allulose-Aufnahme, Stoffwechsel und Ausscheidung

Die Süßkraft von D-Allulose (D-ribo-2-hexulose oder auch Psicose) entspricht in etwa 70 % der Süßkraft von Saccharose (Haushaltszucker). Mit dem Verzehr von D-Allulose ist jedoch eine deutlich geringere Kalorienaufnahme verbunden (Chung et al., 2012; Chattopadhyay et al., 2014; Mooradian et al., 2017). D-Allulose kommt natürlicherweise in geringen Mengen in Lebensmitteln und Getränken vor. In der japanischen Bevölkerung wurden Aufnahmemengen von 206 mg pro Tag bzw. 3,5 mg/kg Körpergewicht (KGW) und Tag aus natürlichen Quellen geschätzt. Für Deutschland liegen keine Daten zur Aufnahme von D-Allulose aus natürlichen Quellen vor.

Studien an Ratten und Menschen zeigen, dass D-Allulose im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert und der maximale Blutspiegel etwa eine Stunde nach dem Verzehr erreicht wird. Im menschlichen Dünndarm konkurriert D-Allulose mit Fruktose und Glukose um die Bindung an den Fruktose-Transporter Glut 5 (Hishiike et al., 2013; Kishida et al., 2019). Dadurch wird D-Allulose (in Abhängigkeit von den Aufnahmemengen) nicht vollständig resorbiert, sondern gelangt bis in den Dickdarm. Sowohl vom menschlichen Stoffwechsel als auch vom menschlichen Mikrobiom wird D-Allulose nur geringfügig metabolisiert (Iida et al., 2010). Daher gelangt sie über die Leber weitgehend unverändert in den Kreislauf und wird über die Niere in den Urin ausgeschieden. Ein Teil der nicht resorbierten D-Allulose wird über den Darm mit den Faeces ausgeschieden. Bei der Ratte werden nach oraler Aufnahme die höchsten D-Allulose-Konzentrationen im Darm, in der Leber, in der Niere und in der Blase gefunden (Tsukamoto et al., 2014). Für den Menschen liegen keine vergleichbaren Verteilungsdaten vor. Jedoch scheiden Menschen, denen D-Allulose als Bolus bis zu 0,17 g/kg KGW (ca. 12 g bei 70 kg KGW) verabreicht wurde, innerhalb von 48 Stunden etwa 80 % des Zuckers unverändert über den Urin wieder aus. Werden höhere Dosen verabreicht, sinkt der nach 48 h ausgeschiedene Anteil unter 80 % (Iida et al., 2010).

3. 3 D-Allulose – potenzieller Einfluss auf Humanpathogene

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde im Genom klinischer *K. pneumoniae*-Isolate die Fähigkeit zur Verwertung von D-Allulose als Faktor identifiziert, der mit der Pathogenität der Isolate assoziiert ist (Martin et al., 2018).

Dazu wurde von 38 Patienten, die während eines Krankenhausaufenthaltes *K. pneumoniae* spezifische klinische Symptome entwickelten, der Erreger isoliert und sequenziert. Darüber

hinaus wurden auch von 76 Kontrollpatienten mit vergleichbarer Demographie (Alter und Geschlecht), die mit *K. pneumoniae* besiedelt waren, jedoch keine klinischen Symptome aufwiesen, *K. pneumoniae* isoliert und sequenziert. Mittels bioinformatischer Sequenzbewertung und logistischer Regression zur Beurteilung des Einflusses medizinisch-anthropologischer Patientenparameter wurde ein Genabschnitt, der Enzyme zur Zuckerverwertung kodiert, als Pathogenitätsfaktor bei *K. pneumoniae*-Isolaten identifiziert. Mit Hilfe von mikrobiologischen Experimenten konnte diesem Genlocus der Zucker D-Allulose als relevantes Substrat zugeordnet werden. Weiterhin haben die Autoren in einem Maus-Infektionsmodell gezeigt, dass die gentechnische Ausschaltung der Verwertung von D-Allulose die Pathogenität des in diesem Experiment verwendeten hypervirulenten *K. pneumoniae*-Pathotypen NTUH-K2044 deutlich herabsetzte.

Damit liegen Hinweise (Maus-Modell) dafür vor, dass das D-Allulose-Verwertungssystem bestimmter *K. pneumoniae*-Isolate ein Pathogenitätsfaktor sein könnte. Ein zweifelsfreier Nachweis dafür – in Form eines überprüften Pathogenitätsmechanismus – fehlt bisher.

Bei *K. pneumoniae* handelt es sich um ein aerobes (fakultativ anaerob), gramnegatives, unbewegliches, bekapseltes Stäbchen, das zur Familie der Enterobakterien (Enterobacteriaceae) gehört. Es ist ubiquitär im Boden sowie im Wasser verbreitet und auch als asymptomatischer Besiedler der Atemwege und des Darmtraktes gesunder Menschen bekannt. In Krankenhäusern gehört *K. pneumoniae* mit einem Anteil von 6,7 % bis 10,1 % zu den fünf häufigsten Erregern der bakteriellen Sepsis beziehungsweise der nosokomial erworbenen Lungenentzündung. Neben Lungenentzündungen kann *K. pneumoniae* aber auch Harnwegsinfekte, Leberabzesse und Hirnhautentzündungen verursachen. Vom Robert Koch-Institut (RKI) werden *Klebsiella* spp. den 26 nosokomialen Infektionserregern mit höchster Priorität zugerechnet (Epidemiologisches Bulletin Nr. 44 des RKI vom 7. November 2011).

3. 3. 1 Verbreitung und Bedeutung des Allulose-Verwertungssystems in *Klebsiella* spp.-Isolaten

Um Aussagen zur Verbreitung und Bedeutung der genetischen Elemente des Verwertungssystems für den Zucker D-Allulose in öffentlich verfügbaren, bakteriellen Genomsequenzen treffen zu können, hat das BfR eine bioinformatische Auswertung durchgeführt. Die Auswertung basiert dabei auf der genetischen Grundlage des D-Allulose-Metabolismus-Systems des *K. pneumoniae*-Isolates NTUH-K2044, das repräsentativ für diese Verwertungssysteme ist. Es umfasst fünf Gene, von denen vier (KP1_RS12820-KP1_RS12835) in einer Operonstruktur angeordnet sind und eines (KP1_RS12840) gegenläufig zu diesem Operon lokalisiert ist.

Ein erster Überblick über einen Nukleotidvergleich (Blastn) mit Sequenzen aus der NCBI Refseq Datenbank (Datenbank-Version vom 16.01.2019) zeigt, dass nur wenige Bakterienarten gefunden wurden, die alle Gene des D-Allulose-Verwertungssystems aufwiesen. Am häufigsten wurde ein vollständiges D-Allulose-Verwertungssystem in der Gattung *Klebsiella* (5025 *K. pneumoniae*, 107 *K. oxytoca*, 68 *K. michiganensis*, 15 *Klebsiella* spp., 6 *K. quasipneumoniae*, 2 *K. grimontii*, 1 *K. quasivariicola*) nachgewiesen. Darüber hinaus konnten sporadisch konservierte Sequenzen aller Gene in *Proteus* spp. (n=1), *Enterobacter* spp. (n=1), *Serratia* spp. (n=3), *Cedecea* spp. (n=3), *Gibbsiella quercinicans* (n=4) und *Escherichia coli* (n=2) identifiziert werden.

3. 3. 2 Weitergehende Analysen von Sequenzdaten von vollständigen *Klebsiella* spp.-Genomen aus den Nukleotiddatenbanken

Die Detailanalysen wurden ausschließlich mit vollständigen *Klebsiella* spp.-Genomen aus den Nukleotiddatenbanken (n=304) durchgeführt. Es wurde die Häufigkeit des D-Allulose-Verwertungssystems in *Klebsiella* spp. insgesamt sowie nach Herkunftsland und Isolationszeitpunkt untersucht. Weiterhin wurde eine Assoziation des D-Allulose-Verwertungssystems mit bekannten Virulenz-Faktoren und Antibiotika-Resistenzgenen geprüft sowie die Lokalisierung des Systems im Genom der Bakterien bestimmt, wodurch eine Information über die Übertragbarkeit des D-Allulose-Verwertungssystems auf andere Bakterien gewonnen werden kann.

Die Aussagekraft aller Analysen ist dadurch begrenzt, dass die verfügbaren Sequenzen überwiegend von Isolaten aus klinischen Proben stammen, da klinische Isolate insgesamt häufiger sequenziert werden als Isolate aus Umwelt- und Abwasserproben. Weiterhin ist zu beachten, dass sich unter den Sequenzen aus klinischen Isolaten auch überproportional viele antibiotikaresistente Pathotypen befinden, da diese wegen ihrer klinischen Bedeutung ebenfalls überproportional häufig sequenziert werden. Informationen zum Ursprung der Isolate sowie zum Zeitpunkt der Isolation liegen in den Datenbanken nur für einen Teil der Sequenzen vor.

Die Untersuchung der vollständigen Genome umfasst 246 *K. pneumoniae*, 14 *K. oxytoca*, 12 *K. aerogenes*, 12 *K. variicola*, 9 *K. quasipneumoniae*, 8 *K. michiganensis*, 1 *K. quasivariicola* und 2 *Klebsiella* spp.-Isolate. Bezogen auf alle untersuchten Genome wurde ein vollständiges D-Allulose-Verwertungssystem in 71,5 % der analysierten Sequenzen nachgewiesen. 3,5 % der Genome wiesen nur einen Teil der Gene auf. Die übrigen 23,6 % der Genome wiesen keine Gene des D-Allulose-Verwertungssystems auf. Allerdings sind für die meisten *Klebsiella*-Spezies bisher nur begrenzt Genomdaten in den Nukleotiddatenbanken verfügbar (Ausnahmen: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*).

Die Mehrheit der analysierten *Klebsiella* spp.- Genome, für die Informationen zur Herkunft vorhanden sind, stammen aus klinischem Material. Die meisten klinischen Isolate, jedoch nicht alle, enthalten die Gene des D-Allulose-Verwertungssystems, während sich die Gene für das D-Allulose-Verwertungssystem nur in wenigen Isolaten aus der Umwelt und Abwässern befinden. Dennoch ist eine Assoziation des Vorkommens des D-Allulose-Verwertungssystems mit klinischen Isolaten anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht zweifelsfrei möglich, da nur für etwa 50 % (145 von 304) der analysierten Genome Informationen zum Isolationsursprung der Bakterien vorlagen.

Die Verteilung der Genome mit und ohne D-Allulose-Verwertungssystem aus verschiedenen Jahren zeigt, dass das D-Allulose-Verwertungssystem erst in Isolaten gefunden wird, die ab 2004 gewonnen wurden. Auch diese Aussage wird jedoch durch die Unsicherheit relativiert, dass nur für 115 von 304 Genomen die Information zum Isolationsjahr in den Metadaten bereitgestellt wurde.

Aus den Detailuntersuchungen wird ersichtlich, dass viele sequenzierte Isolate von *K. pneumoniae*, die das Allulose-Zuckerverwertungssystem kodieren, zu klinisch bedeutenden, multiresistenten *K. pneumoniae*-Klonen (z. B. ST-11, ST-528) gehören (Ning Dong et al., 2018; Venditti et al., 2016) und dass die Stämme weltweit auftreten. Eine statistische Auswertung der Herkunft der Isolate erwies sich auf Grund der fehlenden Informationen in vielen Metadaten sowie der ungleichen Verteilung der Anzahl sequenzierter Isolate auf die verschiedenen Länder aktuell als nicht sinnvoll.

Es wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Virulenz-Faktoren zwischen Genomen mit und ohne D-Allulose-Verwertungssystem gefunden. In beiden Genomtypen wurden vergleichsweise häufig 16-21 bzw. 28-35 Virulenzfaktoren identifiziert. Auch die vergleichende Untersuchung des Gehaltes an Antibiotikaesistenzgenen konnte keine Unterschiede zwischen Genomen mit und ohne D-Allulose-Verwertungssystem feststellen. Allerdings ist die Diversität der analysierten Genome gering, da vorwiegend klinische Isolate mit multiplen Resistenzen sequenziert wurden und in den Datenbanken vorliegen.

Die Lokalisation des D-Allulose-Verwertungssystems im Genom der Bakterien wurde am Beispiel ausgewählter *Klebsiella* spp.-Genome (~30 %) untersucht. In den analysierten Genomen lagen die Gene ausschließlich auf dem Chromosom der Bakterien vor. Jeweils 20 kb stromauf- und stromabwärts des analysierten Sequenzbereiches konnten keine genetischen Elemente identifiziert werden, die für eine Mobilität dieser Region sprechen (z.B. Transposasen, Integrasen etc.). Diese Informationen sprechen dafür, dass das D-Allulose-Verwertungssystem fest im Chromosom der Klebsiellen verankert ist, was seine Übertragung auf andere Spezies durch horizontalen Gentransfer eher unwahrscheinlich macht.

3. 3. 3 Kann durch die Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat das Wachstum und die Infektiosität von *Klebsiella*-Spezies, insbesondere von *K. pneumoniae*, begünstigt werden?

Bei der Ratte werden die höchsten D-Allulose-Konzentrationen nach oraler Aufnahme im Darm, in der Leber, in der Niere und in der Blase gefunden (Tsukamoto et al., 2014). Auch Menschen, denen D-Allulose als Bolus verabreicht wurde, scheiden innerhalb von 48 Stunden etwa 80 % des Zuckers unverändert über den Urin wieder aus (Ilda et al., 2010). Klebsiellen, insbesondere *K. pneumoniae*, besiedeln im Menschen vor allem den Verdauungstrakt, können jedoch auch die oberen Atemwege, die Leber und die Harnwege infizieren. Damit stimmen die Besiedlungsorte von *K. pneumoniae* im Menschen mit den Organen, in denen in der Ratte nach oraler Aufnahme die höchsten D-Allulose-Konzentrationen gefunden werden, teilweise überein. Wenn Menschen regelmäßig Lebensmittel verzehren, die neuartige Mengen an D-Allulose in den menschlichen Körper einbringen, kann daher ein theoretischer Wachstumsvorteil für Allulose-Verwerter der Spezies *K. pneumoniae* in den besiedelten Organsystemen erwartet werden.

Das D-Allulose-Verwertungssystem wurde im Genom von mehr als zwei Drittel der in öffentlichen Datenbanken verfügbaren Isolate von *Klebsiella* spp., einschließlich antibiotikaresistenter und virulenter Stämme, identifiziert. In gesunden Menschen bleibt eine Besiedlung mit den klassischen Klebsiellen asymptomatisch. In Krankenhäusern gehören Klebsiellen jedoch zu den fünf häufigsten Verursachern im Krankenhaus erworbener Infektionen (vor allem Sepsis und Lungenentzündung). Eine Begünstigung Klebsiellen-bedingter Krankheitssymptome durch den regelmäßigen Verzehr von Lebensmitteln, denen D-Allulose zugesetzt wird, wäre daher zunächst vor allem in Krankenhäusern relevant.

Ausgehend von Asien wird seit Mitte der 1980-er Jahre eine weltweit zunehmende Ausbreitung hypervirulenter *K. pneumoniae*-Pathotypen registriert (Marr et al., 2019), die sowohl nosokomiale Infektionen als auch Infektionen außerhalb von Krankenhäusern (z.B. Leberabszesse und Meningitiden) hervorrufen. Zwar dominieren in Deutschland die klassischen *K. pneumoniae*-Pathotypen (Becker et al., 2018), jedoch wurde auch hierzulande bereits über einen Fall von einem Leberabszess außerhalb von Krankenhäusern berichtet, der 2016 durch einen hypervirulenten *K. pneumoniae*-Typus verursacht wurde (Pichler et al., 2017).

Ein regelmäßiger Verzehr von Lebensmitteln, denen neuartige Mengen an D-Allulose zugesetzt wurde, könnte daher theoretisch längerfristig auch die Verbreitung von *K. pneumoniae*-Stämmen, darunter auch den hypervirulenten Stämmen, außerhalb von Krankenhäusern begünstigen.

Aus einer Fall-Kontrollstudie (Martin et al., 2018) liegen experimentelle Hinweise, jedoch keine Beweise, dafür vor, dass das D-Allulose-Verwertungssystem in *K. pneumoniae*-Stämmen ein eigenständiger Pathogenitätsfaktor sein könnte. Die Frage, ob durch den Verzehr von D-Allulose die Pathogenität von *K. pneumoniae* auch direkt erhöht werden kann, kann jedoch erst nach weiterer Forschungstätigkeit beantwortet werden.

Lebensmittel, denen D-Allulose zugesetzt wird, bieten Bakterien der Gattung *Klebsiella* eine bisher wenig verfügbare C-Quelle in bisher unüblichen Mengen an. Es ist daher theoretisch möglich, dass sich Klebsiellen längerfristig zu einem überwachungsrelevanten Lebensmittelkeim entwickeln. In China werden Klebsiellen auf Lebensmitteln offensichtlich bereits heute überwacht (Zhang et al., 2018).

3. 4 Sonstige Bemerkungen und offene Fragen zur Risikobewertung von D-Allulose

D-Allulose wird in Asien (Japan, China, Korea) seit 2010 als süßende Lebensmittelzutat eingesetzt. In den USA hat die FDA für D-Allulose in 2016 und 2017 mehrfach den GRAS (*generally recognized as safe*)-Status erteilt (GRAS Nr. 647, Nr. 693 und Nr. 755). Eine Überprüfung der GRAS-Unterlagen, die auf der Webseite der FDA verfügbar sind (z. B. <https://www.fda.gov/media/106159/download>) sowie einer japanischen Internet-Publikation zur Sicherheit von D-Allulose (https://www.kagawa-isf.jp/glycobio/english/pdf/foods_06.pdf) ist zu entnehmen, dass die Problematik der potenziellen Selektion und Wachstumsbegünstigung von Humanpathogenen im menschlichen Körper in den Bewertungen nicht berücksichtigt wurde. Die Autorisierung von D-Allulose als Lebensmittelzutat erfolgte in beiden Regionen jedoch, bevor im Jahr 2018 die Problematik anhand der Trehalose erstmalig evident wurde.

In Bezug auf die Risikobewertung von D-Allulose als Lebensmittelzutat können die Fragen, inwieweit ein regelmäßiger Verzehr bisher unüblicher Mengen des neuartigen Lebensmittels D-Allulose

- a) die Konzentration dieses Zuckers in bestimmten menschlichen Körpersegmenten erhöht,
 - b) das Vorkommen von *Klebsiella* spp. und die Zusammensetzung des menschlichen Darmmikrobioms unerwünscht beeinflusst bzw.
 - c) die Infektiosität virulenter Klebsiellen (insb. *K. pneumoniae*) verändert,
- auf Basis der derzeit vorhandenen wissenschaftlichen Daten nicht beantwortet werden.

Die wenigen Humanstudien, in denen D-Allulose gesunden Personen (Iida et al., 2008; Iida et al., 2010; Kimura et al., 2017; Braunstein et al., 2018; Han et al., 2018a) bzw. Personen mit Stoffwechselstörungen (Hayashi et al., 2010; Han et al., 2018b; Norhona et al., 2018) verabreicht wurden, untersuchten vor allem Parameter wie Verträglichkeit, intestinale Resorption, Ausscheidung und Effekte auf Übergewicht, Körperzusammensetzung und Glukosestoffwechsel.

Daten über die Verteilung der D-Allulose in Kompartimenten des menschlichen Körpers, die bevorzugt von *K. pneumoniae* spp. besiedelt werden, wie Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt (Ausnahme: Ausscheidung von D-Allulose im Urin) und Atemtrakt, wurden in diesen Studien jedoch nicht generiert.

Auch bezüglich des menschlichen Darmmikrobioms liegt nur eine Publikation vor, in der beschrieben wird, dass vier von 35 ausgewählten Spezies (*Bacterioides thetaiotaomicron*, *Bacterioides uniformis*, *Bifidobacterium dentium* und *Ruminococcus productus*) des menschlichen Darmmikrobioms als moderate D-Allulose-Verwerter identifiziert wurden (Iida et al., 2010). Aus dieser Publikation können keine Erkenntnisse zu der Frage gewonnen werden, ob ein regelmäßiger Verzehr neuartiger Mengen an D-Allulose die Häufigkeit und den prozentualen Anteil von Klebsiellen im menschlichen Dickdarm erhöht. Mit Blick auf resistente und hypervirulente Pathotypen wären auch Untersuchungen zur Veränderung der Zusammensetzung der Klebsiellen-Population im menschlichen Dickdarm durch erhöhten D-Allulose-Verzehr erforderlich.

Im Zusammenhang mit ihrer Fall-Kontroll-Studie haben Martin et al., 2018 in einem Maus-Infektionsmodell gezeigt, dass die gentechnische Ausschaltung der Verwertung von D-Allulose die Pathogenität des in diesem Experiment verwendeten hypervirulenten *K. pneumoniae*-Pathotypen NTUH-K2044 deutlich herabsetzte. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob auch die Fütterung der Ratten mit erhöhten Mengen an D-Allulose, die Infektiosität von *K. pneumoniae*-Pathotypen, die D-Allulose verwerten können, weiter erhöht. Aus Sicht der Risikobewertung ist die experimentelle Klärung dieser Frage vor einer Verwendung von D-Allulose als Lebensmittelzutat erforderlich.

Weitere Informationen auf der BfR-Website

Neuartige Lebensmittel (Novel Foods)

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/novel_foods-4187.html

Süßstoffe

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/suessstoffe-5018.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4 Referenzen

Collins J, Robinson C, Danhof H, Knetsch CW, van Leeuwen HC, Lawley TD, Auchtung JM, Britton RA. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic *Clostridium difficile*. *Nature*. 2018 Jan 18;553(7688):291-294.a)

Collins J, Danhof H, Britton RA. The role of trehalose in the global spread of epidemic *Clostridium difficile*. *Gut Microbes*. 2018 Aug 17:1-6.b)

Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R (2014). Artificial sweeteners - a review. *J Food Sci Technol*, 51(4): 611-621.

Chung MY, Oh DK, Lee KW (2012). Hypoglycemic health benefits of D-psicose. *J Agric Food Chem*, 60(4):

Mooradian AD, Smith M, Tokuda M (2017). The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN*, 18: 1-8.

Hishiike T, Ogawa M, Hayakawa S, Nakajima D, O'Charoen S, Ooshima H, Sun Y. Transepithelial transports of rare sugar D-psicose in human intestine. *J Agric Food Chem*. 2013 Jul 31;61(30):7381-6.

Kishida K, Martinez G, Iida T, Yamada T, Ferraris RP, Toyoda Y. d-Allulose is a substrate of glucose transporter type 5 (GLUT5) in the small intestine. *Food Chem*. 2019 Mar 30;277:604-608

Iida T, Hayashi N, Yamada T, Yoshikawa Y, Miyazato S, Kishimoto Y, Okuma K, Tokuda M, Izumori K. Failure of d-psicose absorbed in the small intestine to metabolize into energy and its low large intestinal fermentability in humans. *Metabolism*. 2010 Feb;59(2):206-14.

Tsukamoto I, Hossain A, Yamaguchi F, Hirata Y, Dong Y, Kamitori K, Sui L, Nonaka M, Ueno M, Nishimoto K, Suda H, Morimoto K, Shimonishi T, Saito M, Song T, Konishi R, Tokuda M. Intestinal absorption, organ distribution, and urinary excretion of the rare sugar D-psicose. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Oct 17;8:1955-64.

Martin RM, Cao J, Wu W, Zhao L, Manthei DM, Pirani A, Snitkin E, Malani PN, Rao K, Bachman MA. Identification of Pathogenicity-Associated Loci in *Klebsiella pneumoniae* from Hospitalized Patients. *mSystems*. 2018 Jun 26;3(3).

Ning Dong, Rong Zhanget al. (2018) Genome analysis of clinical multilocus sequence Type 11 *Klebsiella pneumoniae* from China. *Microb Genom*. 2018 Feb; 4(2): e000149.

Carolina Venditti, Laura Villa et al. (2016) Isolation of KPC 3-producing *Enterobacter aerogenes* in a patient colonized by MDR *Klebsiella pneumoniae*. In: *New Microbiologica*, Band 39, Nr. 4, October 2016, S. 310–313.

Marr CM, Russo TA. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new public health threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Feb;17(2):71-73

Becker L, Kaase M, Pfeifer Y, Fuchs S, Reuss A, von Laer A, Sin MA, Korte-Berwanger M, Gatermann S, Werner G. Genome-based analysis of Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from German hospital patients, 2008-2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 May 2;7:62.

Pichler C, Büchsel M, Rossen JW, Vavra M, Reuter S, Kern WV, Thimme R, Mischnik A. First report of invasive liver abscess syndrome with endophthalmitis caused by a K2 serotype ST2398 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Germany, 2016. *New Microbes New Infect*. 2017 Mar 3;17:77-80.

Zhang S, Yang G, Ye Q, Wu Q, Zhang J, Huang Y. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Retail Foods in China. *Front Microbiol*. 2018 Mar 1;9:289.

Iida T, Kishimoto Y, Yoshikawa Y, Hayashi N, Okuma K, Tohi M, Yagi K, Matsuo T, Izumori K. Acute D-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral maltodextrin tolerance test in normal adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008 Dec;54(6):511-4.

Kimura T, Kanasaki A, Hayashi N, Yamada T, Iida T, Nagata Y, Okuma K. d-Allulose enhances postprandial fat oxidation in healthy humans. *Nutrition*. 2017 Nov - Dec;43-44:16-20.

Braunstein CR, Noronha JC, Glenn AJ, Vigiouk E, Noseworthy R, Khan TA, Au-Yeung F, Blanco Mejia S, Wolever TMS, Josse RG, Kendall CWC, Sievenpiper JL. A Double-Blind, Randomized Controlled, Acute Feeding Equivalence Trial of Small, Catalytic Doses of Fructose and Allulose on Postprandial Blood Glucose Metabolism in Healthy Participants: The Fructose and Allulose Catalytic Effects (FACE) Trial. *Nutrients*. 2018 Jun 9;10(6).

Han Y, Choi BR, Kim SY, Kim SB, Kim YH, Kwon EY, Choi MS. Gastrointestinal Tolerance of D-Allulose in Healthy and Young Adults. A Non-Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018 Dec 19;10(12).[a]

Han Y, Kwon EY, Yu MK, Lee SJ, Kim HJ, Kim SB, Kim YH, Choi MS. A Preliminary Study for Evaluating the Dose-Dependent Effect of d-Allulose for Fat Mass Reduction in Adult Humans: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2018 Jan 31;10(2).[b]

Hayashi N, Iida T, Yamada T, Okuma K, Takehara I, Yamamoto T, Yamada K, Tokuda M. Study on the postprandial blood glucose suppression effect of D-psicose in borderline diabetes and the safety of long-term ingestion by normal human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(3):510-9.

Noronha JC, Braunstein CR, Glenn AJ, Khan TA, Vigiouk E, Noseworthy R, Blanco Mejia S, Kendall CWC, Wolever TMS, Leiter LA, Sievenpiper JL. The effect of small doses of fructose and allulose on postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes: A double-blind, randomized, controlled, acute feeding, equivalence trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Oct;20(10):2361-2370.

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.