

07. November 2024

Lupinen als Tierfutter: Die enthaltenen Bitterstoffe und ihre möglichen gesundheitlichen Wirkungen auf Mensch und Tier sollten weiter untersucht werden

Gemeinsame Stellungnahme von BfR und FLI

Lupinen gehören zur Pflanzen-Familie der Hülsenfrüchtler, wie auch Sojabohnen, Erbsen oder Erdnüsse. Sie sind sehr eiweißreich und werden auch aus diesem Grund als Futtermittel für Tiere genutzt. Allerdings stecken in Lupinen Substanzen, die unerwünschte Wirkungen auf Mensch und Tier haben können, darunter so genannte Chinolizidinalkaloide, kurz QA. Diese Bitterstoffe können Vergiftungen verursachen, die mit Symptomen von Bewegungsstörungen über Magen-Darm-Beschwerden bis hin zu Lähmungen und Herzrhythmusstörungen einhergehen können. Der QA-Gehalt in Lupinen schwankt unter anderem in Abhängigkeit von der Lupinen-Sorte, den Anbaubedingungen und dem Düngemanagement beim Anbau. Gesetzlich festgelegte Höchstgehalte für QA in Lebens- und Futtermittel gibt es derzeit noch nicht.

Im vorliegenden Bericht haben Forschende des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) und des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) geprüft, ob eine QA-Aufnahme über Futtermittel die Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Nutztiere beeinträchtigt und ob beim Verzehr tierischer Produkte auch unerwünschte Wirkungen auf den Menschen zu erwarten sind.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass für eine gesicherte Einschätzung zu diesen Fragen derzeit zu wenige wissenschaftliche Daten vorliegen; die vorhandenen Studien liefern teils widersprüchliche Ergebnisse. Allerdings sind gesundheitliche Auswirkungen auf Nutztiere bei praxisüblicher Fütterung möglich. Dies zeigten Berechnungen, die den Wert für die tägliche tolerierbare QA-Aufnahmemenge bei Schweinen sowie die vorliegenden Angaben zum QA-Gehalt von (bevorzugt verfütterten) blauen Lupinen (*Lupinus angustifolius*) zugrunde legen. Der Wert für Schweine wurde herangezogen, weil diese besonders empfindlich auf QA reagieren.

In einer Fütterungsstudie am BfR wurde gezeigt, dass QA in die Milch von Milchkühen übergehen. Modellierungen haben ergeben, dass es grundsätzlich auch beim Menschen zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen kommen kann, wenn Milch von Kühen konsumiert

wird, die Lupinen mit hohen QA-Gehalten gefressen haben. Kleinkinder gehören dabei aufgrund ihres hohen Milchkonsums zu den Risikogruppen.

Um die Eignung von Lupinen als Futtermittel fundierter bewerten zu können, empfiehlt das BfR, mehr Untersuchungen zum QA-Gehalt in den Samen und in den zusammengestellten Futtermitteln durchzuführen und dabei Einflussfaktoren wie die Lupinen-Sorte, die Anbauweise oder das Anbauggebiet zu berücksichtigen. So könnten Maßnahmen identifiziert werden, über die sich der QA-Gehalt in den Pflanzen reduzieren lässt. Zudem sollten die gesundheitlichen Auswirkungen auf die Nutztiere genauer erforscht werden.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) haben sich mit dem Einsatz von Lupinen in der Nutztierfütterung unter derzeitigen Einsatzempfehlungen im Hinblick auf die in Lupinen enthaltenen Chinolizidinalkaloide (QA) und deren mögliche negative Effekte auf die Leistung und Tiergesundheit befasst. Des Weiteren wurde unter Berücksichtigung der Tiergesundheit und des Verbraucherschutzes bewertet, inwieweit sich aufgrund des Transfers von QA in Lebensmittel tierischer Herkunft maximale Einsatzmengen ableiten lassen. Der Forschungsbedarf wird benannt.

2 Ergebnis

Auf Basis der aktuellen Literatur und den dem BfR vorliegenden Informationen kann keine gesicherte Einschätzung gegeben werden, ob unter den derzeit empfohlenen Einsatzmengen von Lupinen in praxisüblichen Futterrationen und der daraus resultierenden QA-Aufnahme durch Nutztiere negative Effekte auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren zu erwarten sind. Die dem BfR vorliegenden Daten zu Gesamt-QA-Gehalten blauer Lupinen (*L. angustifolius*) (N=38 Proben) zeigen mittlere Gesamt-QA-Gehalte von 882 Milligramm (mg)/Kilogramm (kg) ursprüngliche Substanz (uS) (95. Perzentil 2002 mg/kg uS). Zu möglichen Auswirkungen der oralen QA-Aufnahme auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren ist insgesamt derzeit zu wenig bekannt, als dass tolerierbare Aufnahmemengen abgeleitet werden können. Im Hinblick auf die von der EFSA abgeleiteten tolerierbaren QA-Aufnahmemengen beim Schwein, das im Vergleich zu anderen Tierarten am sensibelsten auf orale QA-Aufnahmen reagiert, wären unter zu Grunde legen der dem BfR vorliegenden Ergebnisse zu QA-Gehalten in blauen Lupinen allerdings gesundheitliche Effekte möglich. Mit Blick auf die Gesundheit von Verbraucherinnen und Verbrauchern ist festzustellen, dass bei Berücksichtigung der QA-Gehalte in Lupinen im 95. Perzentil und Modellszenarien zum Transfer QA-Mengen in die Milch übergehen können, bei denen insbesondere bei empfindlichen Bevölkerungsgruppen (d. h. Kleinkindern) das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen in Betracht gezogen werden muss (margin of exposure (MOE) < 1, bezogen auf die Referenzdosis von 0,16 mg QA/kg Körpergewicht). Im Umkehrschluss wurden tägliche QA-Aufnahmen für Milchkühe abgeleitet (ca. 2600 mg Gesamt-QA/Tier und Tag), bei denen auch bei hohem Verzehr von Milchprodukten keine gesundheitlichen Effekte

bei allen Verbrauchergruppen zu erwarten sind. Allerdings ist hervorzuheben, dass bei den betrachteten Szenarien von hohen QA-Gehalten in der Milch und von einem hohen Milchkonsum des Verbrauchers ausgegangen wird. Das BfR schlägt vor, dass unter Einbeziehung von Informationen zu Art und Sorte, Anbaugebiet, Anbauweise, Saatgutherkunft, Behandlungsverfahren und dem Verwendungszweck als Lebensmittel oder Futtermittel weitere Untersuchungen zu QA-Gehalten und QA-Mustern in sogenannten Süßlupinen (Gesamt-Alkaloidgehalt von weniger als 500 mg/kg im Samen) durchgeführt werden sollten, um deren Eignung als Futtermittel bei unterschiedlichen Nutztierarten besser bewerten zu können. Zudem könnten so die wichtigsten Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf das Auftreten und Vorkommen von QA in Lupinen haben, um geeignete Maßnahmen zur Verringerung der in Süßlupinen vorkommenden QA-Gehalte abzuleiten. Darüber hinaus besteht Forschungsbedarf im Hinblick auf die Auswirkungen oraler QA-Aufnahmen auf die Gesundheit und Leistung von Nutztieren. Daher sollten Studien unter Berücksichtigung unterschiedlicher futterseitiger (u. a. Lupinenart und -sorte, Futtermittelbehandlungsverfahren, QA-Gehalte, QA-Muster) und tierseitiger (u. a. Genotyp, Alter, Gewicht) Faktoren durchgeführt werden, um Erkenntnisse zur Toxizität, Auswirkungen auf die Gesundheit und Leistung und tolerierbare diätetische Einsatzmengen von QA-haltigen Lupinen bei verschiedenen Nutztierarten ableiten zu können. Zuletzt wären wissenschaftliche Erkenntnisse zur Wirkpotenz anderer QA als lediglich Spartein hilfreich, um die Wirkungsadditivität von QA von in Deutschland vornehmlich angebauten und genutzten Süßlupinen (d. h. blaue Süßlupinen) besser charakterisieren zu können.

3 Begründung

3.1 Gefahrenidentifizierung

3.1.1 Chinolizidinalkaloide (QA) in Lupinen

Lupinen enthalten unterschiedliche antinutritive Inhaltsstoffe (ANF), die sich nach Verfütterung negativ auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren auswirken können. Neben Nicht-Stärke-Polysacchariden (z. B. Raffinose, Stachyose, Verbascose), Lektinen und Proteaseinhibitoren enthalten Lupinen auch QA. Insgesamt wurden mehr als 170 verschiedene QA in Lupinen identifiziert, wobei sich das QA-Muster zwischen den Arten deutlich unterscheiden kann (Rodés-Bachs und Van der Fels-Klerx, 2023). Die Summe der in der Gattung *Lupinus* vorkommenden QA, z. B. Lupanin, 13 α -Hydroxylupanin, Angustifolin, Multiflorin und Spartein können bis zu 5 % der Trockensubstanz (TS) der Pflanze ausmachen (Otterbach *et al.* 2019; Griffiths *et al.* 2021). Die Bildung von QA in Lupinen scheint von verschiedensten Einflussfaktoren abhängig zu sein, u. a. vom Lupinen-Genotyp, den klimatischen Anbaubedingungen, der Anbauweise, der Saatgutherkunft oder dem Düngemanagement (Rodés-Bachs und Van der Fels-Klerx, 2023). Daten zu QA-Gehalten in Lupinen als Futtermittel sind auf Grundlage der aktuellen Literatur nur in begrenztem Umfang verfügbar. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat 2019 eine Übersicht zu analysierten QA-Gehalten in Lupinen erstellt, wobei keine Unterscheidung im Hinblick auf den Verwendungszweck als Lebensmittel oder Futtermittel vorgenommen wurde (EFSA 2019a). Für blaue Süßlupinen (*L. angustifolius*) wurden Gesamt-QA-Gehalte von 20 – 1918 mg/kg (TS) (Pilegaard und Gry, 2008) und 950 – 14.000 mg/kg TS (Carvajal-Larenas *et al.* 2016) berichtet. Für weiße Süßlupinen (*L. albus*) wurden Gesamt-QA-Gehalte von < 100 – 4200 mg/kg TS (Pilegaard und Gry, 2008) und 50 – 3.670 mg/kg TS (Carvajal-Larenas *et al.*

2016) veröffentlicht. Daten zu Gesamt-QA-Gehalten in gelben Süßlupinen lagen bei 4.700 – 15.000 mg/kg TS (Carvajal-Larenas *et al.* 2016). Überdies hat die EFSA im Rahmen der durchgeführten Risikobewertung (EFSA 2019a) Gehalte von Lupanin und Gesamt-QA (Summe der QA Lupanin, 13 α -Hydroxylupanin, Angustifolin, Multiflorin, 13 α -Angeloyloxylupanin und Isolupanin) von insgesamt 37 Lupinenproben mit dem Verwendungszweck Futtermittel publiziert. Die mittleren QA-Gehalte unterschieden sich deutlich zwischen den untersuchten Proben (Lupanin: 102 – 3.553 mg/kg; Gesamt-QA-Gehalt: 257 – 9.571 mg/kg). In der landwirtschaftlichen Praxis gilt historisch gesehen ein QA-Gehalt von 500 mg/kg uS als Grenze zwischen alkaloidreichen und alkaloidarmen Lupinensamen (Aniszewski 1993). Sogenannte Bitterlupinen weisen Gesamt-Alkaloidgehalte von über 10.000 mg/kg uS auf und sind ohne besondere Entbitterungsverfahren für eine Verwendung als Futtermittel nicht geeignet, während bitterstoffarme Lupinen, sogenannte Süßlupinen, einen Gesamt-Alkaloidgehalt von weniger als 500 mg/kg im Korn aufweisen und als Futtermittel eingesetzt werden können (Gremigni *et al.* 2001; Pilegaard und Gry, 2008). Allerdings basiert dieser QA-Gehalt nicht auf analytischen Untersuchungen, sondern stellt bisher lediglich eine Konvention in der landwirtschaftlichen Praxis dar, da im geltenden Futtermittelrecht bisher keine Höchstgehalte für QA in Lupinen festgelegt wurden. Auf Basis des derzeitigen Wissenstands ist es schwierig, Gesamt-QA-Gehalte festzulegen, da nicht eindeutig definiert ist, welche Analyten dieser Gesamt-QA-Gehalt umfasst, und unklar ist, ob alle toxikologisch relevanten QA bereits von der Analytik abgedeckt werden. Insgesamt ist festzuhalten, dass Daten zu Gesamt-QA-Gehalten in Lupinen begrenzt verfügbar sind und z. T. eine erhebliche Variation aufweisen. Eine Vergleichbarkeit dieser Daten ist zudem aufgrund inhomogener oder fehlender Angaben zu Art und Sorte, Anbaugebiet, Anbauweise, Saatgutherkunft, Behandlungsverfahren, Verwendungszweck als Lebensmittel oder Futtermittel, durchgeführter Methode zur Quantifizierung der QA oder dem Spektrum an analysierten einzelnen QA der untersuchten Lupinen nur eingeschränkt möglich.

3.2 Gefahrencharakterisierung

3.2.1 Toxizität von QA bei Nutztieren

In Bezug auf die Toxikokinetik, Wirkmechanismen und Toxizität bestimmter QA im Organismus bei Nutztieren liegen vereinzelt Studien vor. Zur Toxikokinetik ist bekannt, dass die QA Lupanin und 5,6-Dehydroxylupanin von Wiederkäuern in umfangreichem Maße, allerdings relativ langsam absorbiert und auch relativ langsam wieder ausgeschieden werden (Gardener und Panter 1993; Gay *et al.* 2004). Die höchsten Gehalte an Lupanin und 5,6-Dehydroxylupanin wurden im Blutplasma nach Fütterung von QA-enthaltendem *L. caudatus* bei Rindern nach 8 h, bei Schafen nach 8 h (Lupanin) bzw. 24 h (5,6-Dehydroxylupanin) und bei Ziegen nach 3 h gemessen, wobei die Stichprobengröße jeweils zwei Tiere pro Tierart umfasste (Gardener und Panter 1993). In einer kürzlich am BfR durchgeführten Studie konnte ein Transfer von QA in die Milch von Milchkühen nachgewiesen werden, nachdem diese mit *L. angustifolius* gefüttert wurden (Engel *et al.* 2022). Dabei wurden Unterschiede in den Transferraten einzelner QA im Tagesverlauf beobachtet. Aus diesen Unterschieden wurde geschlossen, dass einige QA im Rind offenbar einer (teilweisen) Metabolisierung unterliegen. Schweine scheinen Lupanin ebenfalls in umfangreichem Maße zu absorbieren und es hauptsächlich in unveränderter Form zusammen mit den Metaboliten Isolupanin und 13 α -Hydroxylupanin mit dem Urin auszuschcheiden (Wasilewko *et al.* 1997). Bisher liegen keine Literaturdaten zur Toxikokinetik von QA bei Geflügel, Fischen oder Pferden vor.

Im Hinblick auf den potentiellen Wirkmechanismus wird davon ausgegangen, dass QA u. a. mit nikotinischen und muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren des zentralen und peripheren Nervensystems interagieren (EFSA 2019a). Die kardioaktive Wirkung von QA, im Speziellen von Spartein, ist seit langem in der Medizin bekannt (Stenhouse, 1851; Lapicque, 1931; McCawley, 1955). Daher kann es nach oraler Aufnahme von QA zu Störungen der elektrischen Leitfähigkeit am Herzen kommen, möglicherweise verstärkt durch eine Inhibierung bestimmter Ionenkanäle (Schmeller und Wink, 1998; Blaschek *et al.* 2006). Leichtere Vergiftungen äußern sich durch unspezifische Symptome wie Bewegungsstörungen, Erbrechen und gastrointestinale Beschwerden. Schwere Vergiftungen werden von Apathien und curareähnlichen Krämpfen und Lähmungen, die auch die Atemmuskulatur betreffen und zum Atemstillstand führen können, begleitet. Zudem können Tachyarrhythmien auftreten, die bis zum Herzstillstand führen können (Blaschek *et al.* 2006). Die in tierexperimentellen Studien beobachteten uterotonischen Wirkungen von Spartein scheinen über eine erhöhte Produktion von Prostaglandin F vermittelt zu werden (Abtahi *et al.* 1978). Bisher gibt es keine Literaturdaten in Bezug auf mögliche teratogene Effekte von QA europäischer Lupinensorten bei Nutztieren. Allerdings gibt es Hinweise auf eine teratogene Wirkung von bestimmten QA wildwachsender Lupinenarten aus Nicht-EU-Ländern, die u. a. auf die Wirkung des Alkaloid Anagyris zurückzuführen ist (Pilegaard und Gry 2008). In Bezug auf die toxikologische Potenz einzelner QA ist wenig bekannt. Allerdings scheinen die einzelnen QA eine unterschiedliche Affinität hinsichtlich der Bindung an Acetylcholin-Rezeptoren aufzuweisen (Schmeller *et al.* 1994). Am umfangreichsten erforscht ist das QA Spartein. In der EFSA-Stellungnahme (EFSA 2019a) werden aufgrund fehlender toxikologischer Daten die Wirkung aller anderen QA der des Sparteins gleichgesetzt und eine Dosisadditivität angenommen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bisher nur vereinzelt Untersuchungen zur Toxizität von QA in Lupinen bei verschiedenen Nutztierarten durchgeführt wurden. Die gewonnenen Ergebnisse basieren auf geringen Stichprobengrößen bzw. teilweise Fallberichten und lassen keine Interpretation hinsichtlich rasse- oder altersspezifischer Effekte von QA zu. Außerdem unterscheiden sich die Studien im Hinblick auf die Wahl der oral verabreichten QA-Gehalte und QA-Muster, sodass eine Bewertung hinsichtlich der Toxizität, Toxikokinetik und potentiellen Wirkmechanismen von QA auf Nutztiere nur sehr eingeschränkt vorgenommen werden kann.

3.2.2 Effekte der Aufnahme von QA durch die Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von Nutztieren

Über den Einfluss der Aufnahme von in Lupinen enthaltenden QA auf die Gesundheit und Produktivität von Nutztieren ist wenig bekannt. Grundsätzlich kann sich die orale Aufnahme größerer Mengen von Lupinen bzw. den darin enthaltenen QA negativ auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren auswirken. Es wird davon ausgegangen, dass die durch QA assoziierte Bitterkeit die Schmackhaftigkeit des Futters beeinträchtigt und zu einer Reduktion der Futteraufnahme und Körpermassenzunahme bei Nutztieren führt (Magalhães *et al.* 2017). Symptome einer QA-vermittelten Intoxikation werden grundsätzlich bei Nutztieren nur dann beobachtet, wenn höhere diätetische Einsatzmengen an Lupinen verwendet bzw. höhere QA-Gehalte oral durch die Tiere aufgenommen werden. Grundsätzlich davon abzugrenzen sind Effekte der Fütterung von Lupinen auf Gesundheit und Leistung von Nutztieren, die durch andere in Lupinen vorkommende antinutritive oder unerwünschte Inhaltsstoffe ausgelöst werden können. Beispielsweise enthalten Lupinen α -Galactoside, die nach Aufnahme durch das Nutztier zur Erhöhung der Chymus-Viskosität und damit der Abnahme der Nährstoffverdaulichkeit/-absorption führen können. Zudem ist

bekannt, dass Lupinen mit Mykotoxinen, wie Phomopsinen, belastet sein können, die wiederum nach Aufnahme durch das Tier hepatotoxisch wirken und Auslöser der Lupinose, die vornehmlich bei Schafen aber auch sporadisch bei Rindern, Pferden und Schweinen auftritt, sein können (EFSA 2012). Zuletzt ist noch darauf hinzuweisen, dass Futterrationen stets unter Berücksichtigung der Bedarfs- und Versorgungsempfehlungen für die jeweilige Tierart konzipiert werden müssen, um möglichen negativen Effekten auf Leistung und Gesundheit von Nutztieren vorzubeugen.

3.2.2.1 Effekte der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von Wiederkäuern

In Studien mit Milchkühen führte die Fütterung QA-haltiger Lupinen zu einer Reduktion der Futterraufnahme und Milchleistung (Guillaume *et al.* 1987; Mukisira *et al.* 1995). Bei Rindern führte die Fütterung von Lupinen mit einem Gesamt-QA-Gehalt von 19.200 mg/kg TS und einer oralen QA-Dosis von 57,6 mg/kg Körpermasse (KM) zur Schaumbildung im Maulbereich, Lethargie und zu leichten Koordinationsstörungen der Hinterhand (Gardner und Panter 1993). Allerdings wurden keine Angaben zur verwendeten Rinderrasse gemacht und eine geringe Stichprobengröße (n=2) verwendet (Gardner und Panter 1993). In einer weiteren Studie zeigten Rinder nach oraler QA-Aufnahme leichte Anzeichen einer Toxikose, darunter Bewegungsstörungen, Muskelzittern sowie eine Hypersensibilität auf externe Stimuli (Gay *et al.* 2004). In drei weiteren Studien wurden keine negativen Effekte auf die Gesundheit von Rindern nach oraler Verabreichung unterschiedlicher QA-Dosen beobachtet (Johnson *et al.* 1986; Green *et al.* 2015a; Green *et al.* 2015b). Allerdings ist bezüglich der zitierten Studien zu Effekten von QA auf die Rindergesundheit hervorzuheben (Johnson *et al.* 1986; Gardner und Panter 1993; Gay *et al.* 2004; Green *et al.* 2015a; Green *et al.* 2015b), dass die durch Rinder oral aufgenommenen QA auch das neuropathogene α -Pyridonalkaloid Anagyrin enthielten. Dieses in wildwachsenden Lupinen vorkommende Alkaloid ist für seine teratogene Wirkung bekannt und kann die sogenannte „crooked calf disease“ hervorrufen (Keeler 1976; Keeler und Panter 1989; Panter *et al.* 1997), eine mit skelettalen Missbildungen einhergehende Erkrankung von Kälbern, deren Mütter vor der Geburt anagyrinhaltige Lupinen aufgenommen haben. Allerdings werden in Europa für die Fütterung von Nutztieren ausschließlich Süßlupinen eingesetzt, die kein Anagyrin enthalten sollen (EFSA 2019a). Die wenigen Studien hinsichtlich der Effekte der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit von Schafen und Ziegen deuten darauf hin, dass diese im Vergleich zu Rindern gegenüber den akuten Auswirkungen von QA resistenter zu sein scheinen (EFSA 2019a). In zwei Fütterungsversuchen mit Schafen und Ziegen wurden nach Verfütterung QA-haltiger Lupinen keine klinischen Anzeichen einer Toxikose festgestellt (Gardner und Panter, 1993; Lopez-Ortiz *et al.* 2004). Allerdings ist auch hier hervorzuheben, dass keine Angaben zum Alter der verwendeten Schafe gemacht wurden (Lopez-Ortiz *et al.* 2004) und die Ergebnisse auf geringen Stichprobengrößen (n=2) basierten (Gardner und Panter 1993). Weitere Ergebnisse von Studien zu Effekten der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung (inklusive Wollertrag) von kleinen Wiederkäuern liegen auf Basis der aktuellen Literatur nicht vor. Im Rahmen der EFSA-Stellungnahme zu Risiken für die Tiergesundheit in Bezug auf QA-Gehalte in Lupinen als Futtermittel (EFSA 2019a) wurden anhand von Literaturangaben zur zootechnischen Leistung von Rindern tolerierbare Dosen bestimmter QA in Lupinensamen bestimmter Lupinenarten festgelegt. Rinder tolerieren demnach 50 mg/kg KM / Tag als Summe von Lupanin und 13 α -Hydroxylupanin in Samen von *L. albus*.

3.2.2.2 Effekte der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von monogastrischen Nutztieren

Studien zu Effekten der Fütterung von Lupinen bei Schweinen wurden bisher nur vereinzelt durchgeführt. Es gibt Hinweise darauf, dass Schweine im Vergleich zu anderen Tierarten empfindlicher auf QA reagieren und nach QA-Aufnahme verschiedene Gesundheitsstörungen entwickeln (Godfrey et al. 1985; Casper et al. 1991; Rotkiewicz et al. 2007; Kasprowicz-Potocka et al. 2017; Boschin et al. 2022). Zu den beobachteten Effekten nach oraler Aufnahme von QA-haltigen Lupinen mit QA-Dosen von 1,7 mg/kg KM (Kasprowicz-Potocka et al. 2017) bis 14 mg/kg KM (Godfrey et al., 1985) zählten Futtermittelverweigerung, reduzierte Wachstumsraten, Lethargie, eine Vergrößerung des Abdomens, histopathologische Veränderungen der Darmwand sowie das vermehrte Auftreten von Todesfällen (Godfrey et al. 1985; Casper et al. 1991; Rotkiewicz et al. 2007; Kasprowicz-Potocka et al. 2017). In einem kürzlich veröffentlichten Fallbericht wurden Vergiftungserscheinungen bei Schweinen verschiedener landwirtschaftlicher Betriebe in Norditalien beschrieben, die über das Futter Lupinen mit QA-Gehalten von 536 mg/kg – 7.174 mg/kg aufgenommen hatten (Boschin et al. 2022). Die Tiere zeigten eine reduzierte Futteraufnahme bis hin zu Futtermittelverweigerung, Lethargien, Mydriasis, Erbrechen, übermäßigen Speichelfluss, und es wurden vermehrt Todesfälle dokumentiert, die in Zusammenhang mit dem Auftreten von Magendrehungen und Aufgasungen des Gastrointestinaltraktes standen (Boschin et al. 2022).

Untersuchungen zu Effekten der Fütterung QA-haltiger Lupinen auf die Gesundheit und Leistung beim Geflügel wurden ebenfalls nur vereinzelt durchgeführt. In zwei Broiler-Studien mit Eintagsküken wurden nach Fütterung von Lupinen neben einer reduzierten Futteraufnahme und Körpermassenentwicklung (Olver und Jonker, 1997; Olkowski et al. 2001) auch akute Anzeichen einer Toxizität festgestellt, die sich im vermehrten Auftreten von Beinschwächen, Koordinationsstörungen, Torticollis, Muskelparalysen und Skelettdeformationen äußerten (Olkowski et al. 2001). Die analysierten Gesamt-QA-Gehalte in den Lupinensamen bewegten sich zwischen < 100 mg/kg und > 900 mg/kg, wobei aufgrund fehlender Daten zu den Gesamt-QA-Gehalten im Futter (Olver und Jonker, 1997; Olkowski et al. 2001) keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden konnte. Bei Legehennen wurde durch die Fütterung QA-haltiger Lupinen und oral aufgenommener Lupanin-Konzentrationen von > 0,9 mg/kg KM eine Reduktion in der Legeleistung und dem Eigewicht beobachtet (Watkins und Mirosh, 1987). Bei Legehennen, die geringere Gesamt-QA-Gehalte von bis zu 0,77 mg/kg KM aufnahmen, wurden dagegen keine negativen Effekte auf die Legeleistung beobachtet (Vogt et al. 1987). Interessanterweise scheinen bei Legehennen rassebedingte Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber bestimmten QA zu bestehen. Cubillos *et al.* (1999) konnte unter Einbeziehung unterschiedlicher Legehennenlinien in Bezug auf das QA Spartein Unterschiede in der LD50 nachweisen. Die LD50 für Spartein lag bei Legehennen des Genotyps ISAbrown bei 655 mg/kg KM und jene bei Legehennen des Genotyps SHAVERcross bei 425 mg/kg KM. Bei Puten wurden ebenfalls Effekte der Fütterung QA-haltiger Lupinen festgestellt (Halvorson et al. 1988; Mikulski et al. 2014; Zdunczyk et al. 2014). Negative Effekte auf die Körpermassenentwicklung und Futtermittelverwertung männlicher Puten wurden bei diätetischen Einsatzmengen von 40 % Lupinen und einer oralen Gesamt-QA-Dosis von 61 mg/kg KM festgestellt. Allerdings konnten die Autoren dieser Studie nicht ausschließen, dass diese beobachteten, nachteiligen Effekte auf die Leistung der Puten auch durch erhöhte Gehalte an Nichtstärkepolysacchariden oder diätetischem Mangel einzelner Aminosäuren bedingt

wurden (Halvorson et al., 1988). In zwei weiteren Studien waren die Gesundheit und Leistung von Mastputen durch den Einsatz QA-haltiger Lupinen (270 – 390 mg QA/kg TS) bei einer diätetischen Einsatzmenge von bis zu 180 g/kg Futter nicht beeinträchtigt (Mikulski et al. 2014; Zdunczyk et al. 2014).

Im Rahmen der EFSA-Stellungnahme (EFSA 2019a) wurden für Schweine tolerierbare Dosen von 1 – 10 mg/kg KM / Tag an Gesamt-Alkaloiden in Samen von *L. angustifolius* sowie 1,5 mg/kg KM / Tag an Gesamt-Alkaloiden in Samen von *L. luteus* abgeleitet. Für Hühner wurde 1 mg/kg KM / Tag als tolerierbare Dosis an QA in Samen von *L. albus* identifiziert.

3.2.2.3 Effekte der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von Fischen

In einer kürzlich erschienenen Literaturübersicht (Szczepański et al. 2022) wurden Ergebnisse einer Vielzahl von Studien zum diätetischen Einsatz von Lupinen bei Fischen vergleichend gegenübergestellt. Allerdings konnten nur drei Forschungsarbeiten identifiziert werden, die sich mit dem Einfluss der Fütterung von QA in Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von Fischen beschäftigten (Serrano et al. 2011; Serrano et al. 2012; Salini und Adams, 2014). In einem Fütterungsversuch wurden orale Dosen des QA Lupinin von 0,5 – 7,2 mg/kg KM an Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) verabreicht (Serrano et al. 2011). Die Fütterung der mit Lupinin angereicherten Diäten führte zu einer dosisabhängigen Reduktion sowohl der Futteraufnahme als auch der Wachstumsrate, wobei negative Auswirkungen auf die Produktionsleistung bei Lupinin-Dosen über 1,1 mg/kg KM beobachtet wurden. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss steigender Konzentrationen des QA Spartein in der Ration von 0,7 – 15,6 mg/kg KM auf die Gesundheit und Leistung von Regenbogenforellen untersucht (Serrano et al. 2012). Negative Effekte auf die Körpermassenentwicklung und Futteraufnahme wurden bei oral verabreichten Spartein-Dosen von über 1,4 mg/kg KM beobachtet. In einer weiteren Forschungsarbeit wurden die Effekte des Einsatzes von 250 g/kg Lupinen in der Ration bei Atlantischem Lachs (*Salmo salar* L.) unter Verwendung unterschiedlicher Lupinenarten untersucht. Die analysierten QA-Gehalte unterschieden sich in den Futtermitteln in Abhängigkeit der verwendeten Lupinenart und rangierten zwischen 24,6 mg – 265,8 mg QA/kg TS Futter. Auf Basis einer linearen Regressionsmodellierung konnte gezeigt werden, dass die Körpermassenentwicklung der Fische durch einen Anstieg der QA-Gehalte im Futter signifikant reduziert wurde. Im Rahmen der EFSA-Stellungnahme (EFSA 2019a) wurde für Regenbogenforellen ein no-observed-adverse-effect level (NOAEL, die höchste getestete Dosis, bei der keine adverse/gesundheitschädliche Wirkung zu beobachten ist) und ein lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL, die niedrigste getestete Dosis, bei der eine adverse/gesundheitschädliche Wirkung zu beobachten ist) identifiziert. Für Regenbogenforellen konnte ein NOAEL von 1 mg/kg KM / Tag für Lupinin und Spartein und ein LOAEL von 2,5 mg/kg KM / Tag für Lupinin und 3,5 mg/kg KM / Tag für Spartein abgeleitet werden.

3.2.3 Transfer von QA in Lebensmittel tierischer Herkunft

In ihrer Stellungnahme 2019 verdeutlichte die EFSA, dass bis dahin keine Informationen zum Transfer von QA aus Lupinen als Futtermittel in Lebensmittel tierischer Herkunft vorlagen. Eine mögliche QA-Übertragung in die Milch bei Kühen, Schafen und Ziegen wurde in Betracht gezogen, konnte allerdings nicht durch Studien belegt werden (EFSA, 2019a). Erstmals wurde in einer vom BfR durchgeführten Studie der Transfer von QA in die Milch

von Milchkühen, die zuvor mit blauen Lupinen (*Lupinus angustifolius*) gefüttert wurden, nachgewiesen. Auf Basis dieser Studie wurde ein toxikokinetisches Modell abgeleitet mit dem Ziel, den QA-Futter-zu-Lebensmittel-Transfer zu quantifizieren und vorherzusagen (Engel et al. 2022). Ein Transfer von QA in die Milch der Milchkühe wurde bereits nach der Verfütterung von 1 kg blauer Lupinen (*Lupinus angustifolius*), die einen mittleren Gesamt-QA-Gehalt von 1.774 mg/kg aufwiesen, beobachtet. Die Transferraten zwischen den einzelnen QA unterschieden sich (Engel et al. 2022).

3.3 Expositionsschätzung

3.3.1 Gehalte an QA in Lupinen als Futtermittel

Dem BfR liegen Analyseergebnisse zu QA-Gehalten in Lupinen vor. Zudem hat das BfR Untersuchungsergebnisse eines Bundeslandes zu QA-Gehalten in Lupinensamen mit den bereits vorliegenden Daten verglichen. Die Untersuchungsergebnisse zeigten signifikante Unterschiede der mittleren QA-Gehalte je nach Daten- bzw. Probensatz. Zudem wurden die vorliegenden Daten im Hinblick auf die Variabilität von QA-Gehalten in Abhängigkeit der Lupinenart (weiß, blau), Anbauweise (ökologisch, konventionell) und Saatgutherkunft (zertifiziert, nachgebaut) ausgewertet. Die Ergebnisse der QA-Analysen von insgesamt 38 Proben blauer Lupinen (*L. angustifolius*) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Übersicht zu QA-Gehalten (mg/kg uS) in blauen Lupinen (*L. angustifolius*) (N=38)

	Min ¹	Max ²	MW ³	SD ⁴	95. Per. ⁵
Angustifolin	15,7	522	137	104	351
13 α -Hydroxylupanin	54,7	1.321	299	253	696
Isolupanin	4,80	304	56,6	61,3	142
Lupanin	55,3	1.542	383	351	1037
Multiflorin	< LOQ	35,2	3,64	7,40	9,14
Sparteïn	< LOQ	7,00	2,21	1,50	4,85
Gesamt-QA-Gehalt ⁶	140	3.731	882	725	2.002
(Summe)					

¹Minimaler Gehalt; ²maximaler Gehalt; ³MW=Mittelwert; ⁴SD=Standardabweichung; ⁵95. Perzentil, ⁶Gesamt-QA berechnet als Summe von Angustifolin, 13 α -Hydroxylupanin, Isolupanin, Lupanin, Multiflorin, Sparteïn

Die Ergebnisse zeigen, dass die Substanzen Lupanin und 13 α -Hydroxylupanin den größten Anteil im Hinblick auf den Gesamt-QA-Gehalt blauer Lupinen ausmachen. Die analysierten Gesamt-QA-Gehalte variierten dabei erheblich von 140 mg/kg uS bis 3.731 mg/kg uS. Die Gesamt-QA-Gehalte in blauen Lupinen unterschieden sich nicht signifikant von denen in weißen Lupinen. Signifikant höhere mittlere Gesamt-QA-Gehalte wurden bei ökologisch (1.739 mg/kg uS) im Vergleich zu konventionell (901 mg/kg uS) angebauten Lupinen festgestellt. Ein Trend zu höheren mittleren Gesamt-QA-Gehalten wurde auch für Saatgut

aus Nachbau (2.076 mg/kg uS) im Vergleich zu zertifiziertem Saatgut (1.020 mg/kg uS) festgestellt.

3.3.2 Einsatz von Lupinen in der Fütterung landwirtschaftlicher Nutztiere

Aus den Erkenntnissen der verschiedenen Studien und Praxiserfahrungen zum Einsatz von Körnerleguminosen bei Nutztieren resultieren Empfehlungen zum Einsatz von Süßlupinen bei Schwein, Geflügel, Wiederkäuern und Fischen, die in Tabelle 2 dargestellt werden.

Tabelle 2: Empfehlungen zum Einsatz von Süßlupinen in Alleinfuttermischungen für Nutztiere (%)

Tierart/-gruppe	Süßlupine (<i>L. angustifolius</i>, <i>L. albus</i>)
<u>Geflügel</u>	
Lege-/Zucht-/Elterntiere ³	10-15
Broiler bis/ab 4.LW ^{1,2}	10/15
Broiler bis/ab 3.LW ³	15/20
Mastputen bis/ab 4.LW ¹	10/15
Mastputen Aufzucht (P1/P2) ²	10/15
Mastputen Mast (P3-4) ²	25
Mastputen Mast (P5-7) ²	20
<u>Schwein</u>	
Ferkel bis/ab 20kg LM ⁴	---/5
Mastschwein Vormast/Endmast ⁴	15/20
Sauen tragend/laktierend ⁴	8/10
<u>Wiederkäuer</u>	
Kalb ¹	20
Milchkuh/Mastrind ¹	30/30
Mutterschaf laktierend ⁵	20 – 30
Lamm (Aufzucht, Mast) ⁵	30
Ziege (Mast) ⁶	30
<u>Fische</u>	
Regenbogenforellen ⁷	20 – 30

LM: Lebendmasse, LW: Lebenswoche, P: Phase; Quellen: ¹Handbuch der Futtermittel 2023 (Dänicke, Flachowsky, Isselstein, Jeroch, Schenkel, Schöne, Steinhöfel, Windisch); ²UFOP 2020 (Bellof, Halle, Rodehutsord); ³Geflügeljahrbuch 2023; ⁴UFOP 2016 (Weber, Preißinger, Bellof); ⁵Bellof und Leberl 2019; ⁶Ainul 2020 et al.; ⁷Szczepański et al. 2022

Allerdings gibt es eine Vielzahl an Studien, die bei den einzelnen Tiergruppen auch deutlich höhere Einsatzmengen an Lupinen ohne Einbußen bei Tiergesundheit und -leistung berichten. Dabei handelt es sich um ausbalancierte Rationen mit einem Ausgleich insbesondere an Aminosäuren (Zaworksa-Zakrzewska 2019, 2020). Die in Tabelle 2 dargestellten maximalen Einsatzmengen von Süßlupinen wurden in den weiteren Betrachtungen herangezogen, um Szenarien für die Aufnahme von QA bei den unterschiedlichen Nutztierarten zu betrachten. Es sollte berücksichtigt werden, dass in der Fütterungspraxis niedrigere Einsatzmengen für Lupinen üblich sind. Dies hängt im Einzelnen sowohl von der Bilanzierung der (bedarfsdeckenden) Ration als auch von ökonomischen Erwägungen ab.

3.3.3 Aufnahme von QA bei unterschiedlichen Nutztieren

Auf Basis von Daten zu Gesamt-QA-Gehalten in Lupinensamen (*L. angustifolius*) (Tabelle 1), die dem BfR vorliegen, und den Empfehlungen zu maximalen Einsatzmengen von Süßlupinen in Alleinfuttermischungen (Tabelle 2) sind in Tabelle 3 Schätzungen zu möglichen Aufnahmemengen von QA bei verschiedenen Nutztierarten dargestellt. Aufgrund der Zugrundelegung der in der Literatur angegebenen maximalen Einsatzmengen in Alleinfuttermitteln fallen die Schätzungen zu Aufnahmemengen von QA entsprechend hoch aus. Für die Schätzung der QA-Aufnahme wurden sowohl die mittleren QA-Gehalte als auch das 95. Perzentil herangezogen. Schätzungen zur QA-Aufnahme über den Einsatz von weißen und gelben Lupinen bei Nutztieren konnten aufgrund einer unzureichenden Datengrundlage nicht vorgenommen werden. Für die unterschiedlichen Nutztierarten wurden für die Betrachtungen sowohl bestimmte KM als auch in der Literatur verfügbare Futteraufnahmekapazitäten (Angabe in % der KM) zugrunde gelegt.

Tabelle 3: Schätzung der Aufnahmemengen von Gesamt-QA¹ über blaue Lupinen² bei verschiedenen Nutztieren

Tierart, Nutzungsrichtung	Lupinenanteil im Alleinfutter	Lupinen- Aufnahme	QA-Dosis (MW) ³	QA-Dosis (95. Per.) ⁴
	in %	kg/d	in mg/kg KM/d	in mg/kg KM/d
Milchkuh, laktierend ⁵	30	6,24	8,46	19,2
Mastrind ⁶	30	2,7	4,76	10,8
Schaf, laktierend ⁷	30	0,89	9,79	22,2
Lamm, Mast ⁸	30	0,38	11,11	25,2
Mastschwein ⁹	20	0,64	5,64	12,8
Legehennen ¹⁰	15	0,02	7,94	18,0
Broiler ¹¹	20	0,04	14,11	32,0
Regenbogenforelle ¹²	30	0,003	7,94	18,0

¹Gesamt-QA berechnet als Summe von Angustifolin, 13 α -Hydroxylupanin, Isolupanin, Lupanin, Multiflorin, Spartein; ²Mittlerer Gesamt-QA-Gehalt blauer Lupinen = 882 mg/kg; 95. Perzentil = 2002 mg/kg (N=38); ³Dosis in Bezug auf mittlere Gehalte (Tabelle 1); ⁴Dosis in Bezug auf das 95. Perzentil (Tabelle 1); ⁵KM: 650 kg; TS Aufnahmekapazität: 3,2 % KM/d; ⁶KM: 500 kg; TS Aufnahmekapazität: 1,8 % KM/d; ⁷KM: 80 kg; TS Aufnahmekapazität: 3,7 % KM/d; ⁸KM: 30 kg; TS Aufnahmekapazität: 4,2 % KM/d; ⁹KM: 100 kg; TS Aufnahmekapazität: 3,2 % KM/d; ¹⁰KM: 2 kg; TS Aufnahmekapazität: 6 % KM/d; ¹¹KM: 2,2 kg; TS Aufnahmekapazität: 8 % KM/d; ¹²KM: 0,3 kg; TS Aufnahmekapazität: 3 % KM/d

Die Ergebnisse zeigen, dass unter Berücksichtigung der zu Grunde gelegten KM, Trockensubstanzaufnahmen, QA-Gehalte in blauen Lupinen und maximalen Einsatzempfehlungen von Lupinen im Alleinfutter, Broiler die höchste tägliche Dosis an QA aufnehmen, gefolgt von Mastlämmern und laktierenden Schafen.

3.3.4 Schätzung des Transfers von QA in Lebensmittel tierischer Herkunft am Beispiel Milch

Mit Hilfe des toxikokinetischen Modells von Engel *et al.* (2022) wurde anhand der dem BfR vorliegenden Daten zu QA-Gehalten in Lupinen (Tabelle 1) der Transfer von QA in die Kuhmilch geschätzt. Dabei wurden die mittleren QA-Gehalte und das 95. Perzentil der Gehalte betrachtet. Es wurde zudem eine Lupinenaufnahme (30 % Lupine in der Gesamtfutterration) durch die Milchkuh (KM: 650 kg; TS Aufnahmekapazität: 3,2 % KM/d) von 6,24 kg/d angenommen (Tabelle 3) sowie eine durchschnittliche Milchleistung von 30 kg/d. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Schätzungen der Konzentration von Gesamt-QA in der Milch (in μg QA/kg Milch) als Folge der Verfütterung von Lupinen an Milchkühe¹

	MW ²	95. Perzentil ³
Angustifolin	298	767
Hydroxylupanin	1.084	2.518
Isolupanin	344	864
Lupanin	1.841	4.984
Multiflorin	28	71
Spartein	0,60	1,3
Gesamt-QA-Gehalt (Summe)	3.596	8.164

¹Gesamt-QA berechnet als Summe von Angustifolin, 13 α -Hydroxylupanin, Isolupanin, Lupanin, Multiflorin, Spartein und auf Basis der QA-Gehalte der Tabelle 1, einer Lupinenaufnahme von 6,24 kg/d (Tabelle 3) und einer Milchleistung von 30 kg/d; ²MW=Mittelwert; ³95. Perzentil

3.3.5 Aufnahme von QA über belastete Milch bei verschiedenen Verbrauchergruppen

Mit Hilfe des EFSA RACE (Rapid Assessment of Contaminant Exposure) Werkzeugs (EFSA, 2019b) wurde das gesundheitliche Risiko durch die geschätzten QA-Gehalte in der Milch für unterschiedliche Verbrauchergruppen in Deutschland geschätzt. Für den Gehalt in der Milch wird hier das 95. Perzentil (8.164 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Milch) der modellierten Gesamt-QA-Gehalte in der Milch (Tabelle 4) zugrunde gelegt. Für den Verzehr von Milch und Milchprodukten verwendet RACE die für Deutschland vorliegenden Verzehrstudien. Für die

unterschiedlichen Verbrauchergruppen wurde sowohl der mittlere (durchschnittliche) Verzehr als auch der Vielverzehr (95. Perzentil) betrachtet. Zur Charakterisierung des gesundheitlichen Risikos für den Menschen wird der margin of exposure (MOE-Ansatz; Quotient aus dem Referenzpunkt sowie der Exposition) angewendet. Der Einschätzung der EFSA folgend werden bei einem MOE > 1 keine gesundheitlichen Bedenken gesehen. Bei einem MOE < 1 muss hingegen das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen in Betracht gezogen werden (EFSA, 2019a). Als Referenzpunkt wurde der von der EFSA identifizierte Wert von 0,16 mg QA/kg KM zugrunde gelegt. Da Kleinkinder in Bezug auf ihre KM den höchsten Milchverzehr aufweisen, wird im Folgenden die Expositionsschätzung für diese Verbrauchergruppe dargestellt.

Tabelle 5: MOE bezogen auf den Referenzpunkt von 0,16 mg QA/kg KM bei Kleinkindern durch Verzehr von Milch und Milchprodukten unter Zugrundelegung der modellierten QA-Gehalte in Milch nach Verfütterung von Lupinen an Milchkühe. Schätzung der Exposition mit Hilfe des EFSA RACE Werkzeugs.

	95. Perzentil
	8164 µg QA/kg Milch
Milchproduktverzehr Median	0,7
Milchproduktverzehr 95. Perz.	0,2

3.4 Risikocharakterisierung

3.4.1 Bewertung gesundheitlicher Risiken bei Nutztieren

Auf Basis der dem BfR vorliegenden Analyseergebnisse zu QA-Gehalten blauer Lupinen (*L. angustifolius*) (Tabelle 1) ist zunächst zu betonen, dass der ermittelte durchschnittliche Gesamt-QA-Gehalt (882 mg/kg Lupine) die für Süßlupinen herangezogene Konvention mit einem QA-Gehalt von < 500 mg/kg uS deutlich übersteigt. Allerdings ist eine Bewertung der gesundheitlichen Risiken auf Basis der Ergebnisse hinsichtlich der geschätzten Aufnahmemengen von Gesamt-QA von blauen Lupinen (*L. angustifolius*) in der Ration von Nutztieren (Tabelle 3) insgesamt nur eingeschränkt möglich, da toxikologisch abgeleitete Referenzwerte für die Gesundheit und Leistung bei den meisten Nutztierarten fehlen. Auf Basis der EFSA-Empfehlungen (EFSA 2019a) lässt sich einzig in Bezug auf die Tierart Schwein festhalten, dass unter Berücksichtigung der zugrunde gelegten KM, Trockensubstanzaufnahmen, QA-Gehalte in blauen Lupinen und maximalen Einsatzempfehlungen von Lupinen im Alleinfutter negative Effekte auf die Leistung möglich sind. Mit einer geschätzten täglichen QA-Aufnahme von 5,64 mg/kg KM (mittlere Gehalte) bzw. 12,8 mg/kg KM (95. Perzentil) bewegen sich diese Aufnahmen im mittleren Bereich bzw. über den von der EFSA für Schweine abgeleiteten täglich tolerierbaren QA-Aufnahmemengen (1 – 10 mg/kg KM für Samen blauer Lupinen). Die EFSA-Empfehlungen im Hinblick auf die Tierarten Rind und Huhn beziehen sich auf QA-Gehalte in weißen Lupinen (*L. albus*) und der NOAEL bzw. LOAEL bei Regenbogenforellen spezifisch auf die Aufnahme der Einzel-QA Lupinin und Spartein, sodass keine Bewertung im Hinblick auf gesundheitliche Risiken bzw. potentielle negative Auswirkungen auf die Leistung auf Basis der Berechnungen zu Gesamt-QA-Aufnahmen blauer Lupinen bei diesen Tierarten möglich ist.

3.4.2 Gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher durch QA-Gehalte in Milch

Die Ergebnisse in Tabelle 5 zeigen, dass sich bei der empfindlichen Verbrauchergruppe der Kleinkinder (aufgrund des in Bezug auf das Körpergewicht hohen Milchverzehr) unter Betrachtung höherer QA-Gehalte bzw. Vielverzehr von Milchprodukten ein MOE < 1 ergeben würde. Bei hohem QA-Gehalt in Lupinen (95. Perzentil) und Milchvielverzehr (95. Perzentil) liegt der MOE bei 0,2. Der Einschätzung der EFSA folgend werden bei einem MOE > 1 keine gesundheitlichen Bedenken gesehen. Bei einem MOE < 1 müssen hingegen gesundheitlich unerwünschte Wirkungen in Betracht gezogen werden (EFSA, 2019a). Unter Verwendung der o. g. Annahmen ergäbe sich umgekehrt ein maximaler QA-Gehalt in der Milch von 1.600 – 1.800 µg/kg Milch, um für alle Verbrauchergruppen und unter Betrachtung von Vielverzehr von Milch und Milchprodukten einen MOE > 1 einzuhalten, bei dem keine gesundheitlichen Bedenken gesehen werden. Dieses Szenario entspräche bei Verwendung der o. g. Annahmen für den Transfer von QA in die Milch nach Verfütterung von Lupinen an Kühen und unter Zugrundelegung einer täglichen Milchleistung von 30 kg einer maximalen Aufnahmemenge von 2.600 mg Gesamt-QA pro Kuh und Tag. Allerdings ist hervorzuheben, dass bei den betrachteten Szenarien von hohen QA-Gehalten in der Milch und von einem hohen Milchkonsum des Verbrauchers ausgegangen wird.

3.5 Handlungsempfehlungen und Forschungsbedarf

Untersuchungen zu QA-Gehalten in Lupinensamen

Die für die Herstellung von Futtermitteln genutzten Lupinensamen sollten auf QA-Gehalte und QA-Muster untersucht werden. Unter Einbeziehung von Informationen zu Art und Sorte, Anbaugesamt, Anbauweise, Saatgutherkunft, Behandlungsverfahren und dem Verwendungszweck als Lebensmittel oder Futtermittel sollten daher Analysen zu QA-Gehalten und QA-Mustern in Süßlupinen durchgeführt werden, um deren Eignung als Futtermittel bei unterschiedlichen Nutztierarten besser bewerten zu können. Zudem könnten so die wichtigsten Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Bildung von QA in Lupinen haben, um geeignete Maßnahmen zur Verringerung der in Süßlupinen vorkommenden QA-Gehalte abzuleiten.

Untersuchungen zu QA-Gehalten in Futtermitteln sowie Lebensmitteln tierischer Herkunft

Neben Analysen von Lupinensamen sollten auch die QA-Gehalte und das QA-Muster in Futtermitteln, die anteilig Lupinensamen enthalten, untersucht werden. Auf Basis dieser Daten können die täglichen Aufnahmemengen von Gesamt-QA aus lupinenhaltigen Futterrationen bei verschiedenen Nutztierarten charakterisiert und das Risiko im Hinblick auf das Auftreten potentieller negativer Effekte auf Leistung und Tiergesundheit besser bewertet werden. Da Lebensmittel den wichtigen Expositionspfad für Verbraucherinnen und Verbraucher im Hinblick auf die Aufnahme von QA darstellen und zudem am BfR in einer kürzlich durchgeführten Studie ein Transfer von QA in die Milch von Milchkühen nach Aufnahme lupinenreicher Futterrationen nachgewiesen wurde, sollten verstärkt Untersuchungen zu QA-Gehalten in Lebensmitteln tierischer Herkunft erfolgen. Neben Untersuchungen in Milch und Milchprodukten von Kühen, Ziegen und Schafen sollten überdies auch weitere Lebensmittel tierischer Herkunft z. B. Ei und Eiprodukte auf das Vorkommen von QA untersucht werden.

Untersuchungen zu Effekten der Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung von Nutztieren

Eine Bewertung der Effekte der Aufnahme von QA durch Fütterung von Lupinen auf die Gesundheit und Leistung verschiedener Nutztiere ist auf Basis bisher durchgeführter Studien nur eingeschränkt möglich. Aufgrund mangelnder Erkenntnisse hinsichtlich der Toxizität von QA in Lupinen auf den Organismus verschiedener Nutztierarten liegen daher größtenteils keine spezifischen Empfehlungen zu tolerierbaren oralen QA-Aufnahmemengen für verschiedene Nutztierarten vor. Aufgrund dieser unzureichenden Datenlage sollten weiterführende Studien unter Berücksichtigung unterschiedlicher futterseitiger (u. a. Lupinenart und -sorte, Futtermittelbehandlungsverfahren, QA-Gehalte, QA-Muster) und tierseitiger (u. a. Genotyp, Alter, Gewicht) Faktoren durchgeführt werden, um Erkenntnisse zur Toxizität, Auswirkungen auf die Gesundheit und Leistung und tolerierbare diätetische Einsatzmengen von QA-haltigen Lupinen bei verschiedenen Nutztierarten ableiten zu können.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zu Futtermitteln:

Studie: Hanf als Tierfutter kann Gesundheit von Kühen beeinträchtigen
https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2022/43/studie_hanf_als_tierfutter_kann_gesundheit_von_kuehen_beeintraechtigen-308853.html

BfR-Stellungnahme, Risikobewertung des Alkaloidvorkommens in Lupinensamen
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/risikobewertung-des-alkaloidvorkommens-in-lupinensamen.pdf>

4 Referenzen

Abtahi F.S., Auletta F.J., Sadeghi D., Djahanguire B., Scommegna A. (1978). Effect of sparteine sulfate on uterine prostaglandin F in the rat. *Prostaglandins*, 16, 473–482.

Aniszewski T. (1993). Nutritive quality of the alkaloid-poor Washington lupin (*Lupinus polyphyllus* lindl var SF/TA) as a potential protein crop. *J Sci Food Agric*. 61:409–421.

Aniul Yuzairi M. Y., Zuki, A. B. Z., Azhari S. A. B., Yusof Hamali H. A., Goh Y. M, und Abu Hassan M. A. 2020, Effects of total mixed ration with different levels of *Lupinus angustifolius* L. on growth performance and fatty acids profile of longissimus dorsi muscle of male boer goats. *Malaysian Journal of Veterinary Research* 11, 55-63.

Bellof G. und Leberl P. (2019). *Schaf- und Ziegenfütterung: Strategien für Landschaftspflege, Fleisch- und Milcherzeugung*, von: © 2019 Eugen Ulmer Verlag, S. 107, ISBN 978-3-8001-0881-7

Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. (2006). HagerROM 2006. HagersHandbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM Heidelberg, Springer-Verlag, Berlin.

Boschin, G., Tesio, E., Arnoldi, A (2022). A field case of pig poisoning by accidental feed contamination by alkaloid-rich lupin seeds. *J. Appl. Anim. Res.* 50, 725–731.

Carvajal-Larenas F., Linnemann A., Nout M., Koziol M., Van Boekel M. (2016) *Lupinus mutabilis*: composition, uses, toxicology, and debittering. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56:1454–1487

Casper, H.H., Berg, I.E., Crenshaw, J.D., Colville, J.L., Wass, W. M. (1991). Lupin bean meal toxicosis in swine. *J Vet Diagn Invest.* 3:172–173.

EFSA 2012: Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific Opinion on the Risks for Animal and Public Health Related to the Presence of Phomopsins in Feed and Food. *EFSA J.* 2012, 10, 2567.

EFSA 2019a: Schrenk, D., Bodin, L., Chipman, J.K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J.C., Nebbia, C.S., Nielsen, E. et al. Scientific Opinion on the Risks for Animal and Human Health Related to the Presence of Quinolizidine Alkaloids in Feed and Food, in particular in Lupins and Lupin-Derived Products. *EFSA J.* 2019, 17, 5860.

EFSA 2019b: Fürst P, Milana MR, Pfaff K, Tlustos C, Vleminckx C, Arcella D, Barthélémy E, Colombo P, Goumperis T, Pasinato L, et al. 2019. Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications. *EFSA Support Publ.* EN-16(25):108.

Engel, A.M., Klevenhusen, F., Moenning, J.L., Numata, J., Fischer-Tenhagen, C., Sachse, B., Schäfer, B., Fry, H., Kappenstein, O.; Pieper, R. (2022). Investigations on the Transfer of Quinolizidine Alkaloids from *Lupinus Angustifolius* into the Milk of Dairy Cows. *J. Agric. Food Chem.* 70, 11749–11758.

Gardner D.R. and Panter K.E. (1993). Comparison of blood plasma alkaloid levels in cattle, sheep, and goats fed *Lupinus caudatus*. *Journal of Natural Toxins*, 2, 1–11.

Geflügeljahrbuch 2023, Schriftleitung K. Damme und A. Meyer, © 2022 Eugen Ulmer Verlag, S. 205, ISBN 978-3-8186-1815-5

Griffiths M.R., Strobel B.W., Hama J.R., Cedergreen N. (2021). Toxicity and risk of plant-produced alkaloids to *daphnia magna*. *Environ Sci Eur.* 33(1):10.

Guillaume, B., Otterby, D. E., Linn, J. G., Stern, M. D., Johnson, D. G (1987). Comparison of Sweet White Lupin Seeds with Soybean Meal as a Protein Supplement for Lactating Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 70, 2339– 2348.

Gay C.C., Panter K.E., Mealey K.L., Gay J.M., Hjartarson S.W., Tibary A., Motteram E.S., Wierenga T., James L.F. (2004). Comparison of plasma disposition of alkaloids after lupine challenge in cattle that had given birth to calves with lupine-induced arthrogryposis or clinically normal calves. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 1580–1583.

Godfrey, N. W., Mercy, A.R., Emms, Y., Payne, H. G. (1985). Tolerance of growing pigs to lupin alkaloids. *Aust J Exp Agric.* 25:791–795.

Green, B. T., Lee, S. T., Welch, K. D., Gardner, D. R., Stegelmeier, B. L., Davis, T.Z. (2015a). The serum concentrations of alkaloids in orally-dosed Holstein cattle. *Research in Veterinary Science*, 100, 239–244.

Green, B. T., Panter, K. E., Lee S. T., Welch, K. D., Pfister, J. A., Gardner, D. R., Stegelmeier, B.L., Davis, T. Z. (2015b). Differences between Angus and Holstein cattle in the *Lupinus leucophyllus* induced inhibition of fetal activity. *Toxicon*, 106,1–6.

Gremigni P., Wong M., Edwards N., Harris D., Hamblin J. (2001) Potassium nutrition effects on seed alkaloid concentrations, yield and mineral content of lupins (*Lupinus angustifolius*). *Plant Soil* 234:131–142

Halvorson, J. C., Waibel, P. E., Shehata, M. A. (1988). Effects of white lupine in diets of growing turkeys. *Poult Sci*, 67, 596–607.

Handbuch der Futtermittel 2023 (Dänicke, Flachowsky, Isselstein, Jeroch, Schenkel, Schöne, Steinhöfel, Windisch), © 2023 ERLING Verlag GmbH & Co. KG, S. 311, ISBN 978-33-86263-178-0.

Johnson, J. C., Miller, J. D., Bedell, D. M. (1986). Tifwhite-78 Lupine Seed as a Feedstuff for Cattle. *Journal of Dairy Science*, 69, 142–147.

Lopez-Ortiz S., Panter, K.E., Pfister, J.A., Launchbaugh, K. L. (2004). The effect of body condition on disposition of alkaloids from silvery lupine (*Lupinus argenteus* Pursh) in sheep. *Journal of Animal Science*, 82, 2798–2805.

Kasprowicz-Potocka, M., Zaworska, A., Kaczmarek, S., Hejdysz, M., Mikula, R., Rutkowski, A. (2017). The effect of *Lupinus albus* seeds on digestibility, performance and gastrointestinal tract indices in pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 101:e216–e224

Keeler, R. F. (1976). Lupin Alkaloids from Teratogenic and Non-Teratogenic Lupins .3. Identification of Anagryne as Probable Teratogen by Feeding Trials. *J Toxicol Env Health* 1, 887-898.

Keeler, R. F.; Panter, K. E. (1989). Piperidine alkaloid composition and relation to crooked calf disease-inducing potential of *Lupinus formosus*. *Teratology*, 40, 423–432.

Lapicque L. (1931). On electric stimulation of muscle through ringer's solution. *J Physiol*, 73:219-246.

Magalhães, S. C., F. Fernandes, A. R. Cabrita, A. J. Fonseca, P. Valentão. Andrade, P. B. (2017). Alkaloids in the valorization of European *Lupinus* spp. seeds crop. *Industrial Crops and Products* 95: 286-295.

McCawley E.L. (1955): Cardioactive alkaloids In: Manske, RHF, ed., *The Alkaloids*, Vol. 5. New York, Academic Press, pp. 79–105.

Mikulski, D., Zdunczyk, Z., Juskiewicz, J., Rogiewicz, A., Jankowski, J. (2014). The effect of different blue lupine (*L. angustifolius*) inclusion levels on gastrointestinal function, growth performance and meat quality in growing-finishing turkeys *Anim. Feed Sci. Technol.*, 198, 347-352.

- Mukisira, E. A., Phillip, L. E., Mitaru, B. N. (1995). The effect of feeding diets containing intact or partially detoxified lupin on voluntary intake and milk-production by Friesian dairy-cows. *Animal Science*, 60, 169–175.
- Olkowski, A. A., Olkowski, B. I., Amarowicz, R., Classen, H. L. (2001). Adverse Effects of Dietary Lupine in Broiler Chickens. *Poult. Sci.* 80, 621–625.
- Olver, M. D., Jonker A. (1997). Effect of sweet, bitter and soaked micronised bitter lupins on broiler performance. *Br Poultry Sci* 38: 203– 208.
- Otterbach, S.L., Yang, T., Kato, L., Janfelt, C., Geu-Flores, F. (2019). Quinolizidine alkaloids are transported to seeds of bitter narrow-leafed lupin. *J Exp Bot.* 70(20):5799–5808.
- Panter, K. E., Gardner, D. R., Gay C. C., James, L. F., Mills, R., Gay J. M., Baldwin T. J. (1997). Observations of *Lupinus sulphureus*-induced “crooked calf disease”. *J. Range Manage.* 50:587–592
- Pilegaard K., Gry J. (2008). Alkaloids in edible lupin seeds: a toxicological review and recommendations. *TemaNord*, 605, 1–71.
- Rodés-Bachs, C., Van der Fels-Klerx H. (2023). Impact of environmental factors on the presence of quinolizidine alkaloids in lupins: a review. *Food Additives & Contaminants: Part A*: 1-13.
- Rotkiewicz, T., Stanek, M., Wisniewska, M., Otrocka-Domagala, L., Bogusz, J., Purwin, C., Bomba, G. (2007). Pathomorphological and histochemical examinations of the digestive tracts and some internal organs of pigs fed diets containing narrow-leaved lupin (*Lupinus angustifolius*) seeds. *Ann Anim Sci.* 7:83–88.
- Salini, M. J., Adams, L. R. (2014). Growth performance, nutrient utilisation and digestibility by Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed Tasmanian grown white (*Lupinus albus*) and narrow-leafed (*L. angustifolius*) lupins. *Aquaculture* 426–427, 296–303.
- Schmeller T., Sauerwein M., Sporer F., Wink M., Muller W.E. (1994). Binding of quinolizidine alkaloids to nicotinic and muscarinic acetylcholine-receptors. *Journal of Natural Products*, 57, 1316–1319.
- Schmeller, T., Wink, M. (1998). Utilization of Alkaloids in Modern Medicine. In: Roberts, M.F., Wink, M. (eds) *Alkaloids*. Springer, Boston, MA.
- Serrano, E., Storebakken, T., Penn, M., Overland, M., Hansen, J.O., Mydland, L. T. (2011). Responses in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) to increasing dietary doses of lupinine, the main quinolizidine alkaloid found in yellow lupins (*Lupinus luteus*). *Aquaculture* 318, 122–127.
- Serrano, E., Storebakken, T., Borquez, A., Penn, M., Shearer, K. D., Dantagnan, P., Mydland, L. T. (2012). Histology and growth performance in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in response to increasing dietary concentration of sparteine, a common alkaloid in lupins. *Aquaculture Nutrition*, 18, 313–320.
- Stenhouse, J. (1851). Ueber die Wirkung von Salpetersäure auf verschiedene Vegetabilien, nebst einer näheren Untersuchung von *Spartium Scoparium*. Linn. In: Friedrich Wöhler, Justus Liebig, Hermann Kopp (Hrsg.): *Annalen der Chemie und Pharmacie*. Band 78, Nr. 1. C.F. Winter, Heidelberg, S. 1–30.

Szczepański, A., Adamek-Urbańska, D., Kasprzak, R., Szudrowicz, H., Śliwiński, J., Kamaszewski, M. (2022) Lupin: A promising alternative protein source for aquaculture feeds? *Aquaculture Reports* 26, 101281.

UFOP 2016 (Weber, Preißinger, Bellof): Ackerbohnen, Futtererbsen und Blaue Süßlupinen in der Schweinefütterung, Erstauflage 2016, <https://www.ufop.de/agrar-info/erzeuger-info/futtererbsen-ackerbohnen-suesslupinen/ackerbohnen-futtererbsen-und-blaue-suesslupinen-der-schweinefuetterung/>

UFOP 2020 (Bellof, Halle, Rodehutsord): Ackerbohnen, Körnerfuttererbsen, Süßlupinen und Sojabohnen in der Geflügelfütterung, 2. aktualisierte Auflage 2020, <https://www.ufop.de/agrar-info/erzeuger-info/futtererbsen-ackerbohnen-suesslupinen/ackerbohnen-futtererbsen-und-blaue-suesslupinen-der-geflugelfuetterung/>.

Vogt, H., Harnisch, S., Krieg, R., Rauch, H. W., Naber, E.C. (1987). Einsatz eines entbitterten Lupinenschrotes im Legehennenfutter. *Landbauforschung Volkenrode*, 37, 245–248.

Watkins, B. A., Mirosh, L. W. (1987). White lupin as a protein source for layers. *Poult Sci* 66, 1798–1806.

Wasilewko J., Buraczewska L., Lechowski R., Wysocka W. (1997). Effect of dietary lupanine on nutrient digestibility and on blood indices in pigs. In: Laplace J.P., Fevrier C., Barbeau A. (eds.). 7th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs, Saint Malo, France. *European Association for Animal Production*, 88, 430–433.

Weiss, M., Hörterer, C., Zeytin, S., Slater, M. (2018). Schlussbericht: Optimierung von Lupinenmehl für die Aquakultur. Gefördert durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Förderkennzeichen 2814EPS023; <https://orgprints.org/id/eprint/36373/1/36373-14EPS024-awi-slater-2018-lupinenmehl-fuer-aquakultur.pdf>

Zdunczyk, Z., Jankowski, J., Mikulski, D., Mikulska, M., Lamparski, G., Zlominski, B. A., Juśkiewicz, J. (2014). Growth performance, gastrointestinal function and meat quality in growing-finishing turkeys fed diets with different levels of yellow lupine (*L. luteus*) seeds. *Arch. Anim. Nutr.*, 68(3): 211-226.

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.

Über das FLI

Das Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit (FLI) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es widmet sich der Gesundheit lebensmittelliefernder Tiere von der Honigbiene bis zum Rind. Zentrale Aufgaben sind die Prävention, Diagnose und Bekämpfung von Tierseuchen, dazu der Schutz des Menschen vor Zoonosen, die Verbesserung der Tierhaltung und -ernährung sowie die Erhaltung und Nutzung tiergenetischer Ressourcen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h.c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen