

DFG Senatskommission

zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln

SKLM



Aktualisierung der toxikologischen Beurteilung von Furocumarinen in Lebensmitteln

(Aktualisierung der SKLM Stellungnahme vom 23./24.09.2004)

Endfassung vom 25.01.2010

Mitglieder und Gäste der DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln 2010

Mitglieder:

Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand (Vorsitzender), Prof. Dr. Karl-Heinz Engel,, Prof. Dr. Johanna Fink-Gremmels, Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Prof. Dr. Thomas Hofmann, Prof. Dr. Hans-Georg Joost, Prof. Dr. Dietrich Knorr, Prof. Dr. Ib Knudsen, Prof. Dr. Sabine Kulling, Prof. Dr. Doris Marko, Prof. Dr. Reinhard Matissek, Prof. Dr. I.M.C.M. Ivonne Rietjens, Dr. Josef Schlatter, Prof. Dr. Peter Schreier, Prof. Dr. Dr. Dieter Schrenk, Prof. Dr. Pablo Steinberg, Prof. Dr. Rudi F. Vogel

Ständige Gäste:

Prof. Dr. Manfred Edelhäuser, Prof Dr. Alfonso Lampen, Prof Dr. Gerhard Rechkemmer, Prof. Dr. Christian Steffen, Prof. Dr. Stefan Vieths

Die Kommission dankt der Arbeitsgruppe „Lebensmittelinhaltsstoffe“:

Dr. Josef Schlatter (AG Vorsitzender), Dr. Klaus E. Appel, Dr. Matthias Baum, Prof. Dr. Hubertus E. Brunn, Prof. Dr. Manfred Edelhäuser, Prof. Dr. Gerhard Eisenbrand, Prof. Dr. Hans-Ulrich Humpf, Prof. Dr. Doris Marko, Dr. Anette Poeting, Prof. Dr. Dr. Dieter Schrenk, Dr. Gerrit I.A. Speijers, Prof. Dr. Peter Winterhalter für die Erarbeitung der Stellungnahme und dem SKLM Kommissionssekretariat vertreten durch Dr. Michael Habermeyer, Dr. Sabine Guth und Dr. Barbara Kochte-Clemens für die Unterstützung.

SKLM Kommissionssekretariat

Lebensmittelchemie und Toxikologie, Technische Universität Kaiserslautern,
Erwin-Schrödinger-Straße 52, 67663 Kaiserslautern

E-Mail: sklm@rhrk.uni-kl.de • Tel.: +49 631 2054200 • Fax: +49 631 2054005

Die DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) hat sich mit der toxikologischen Bewertung von Furocumarinen in Lebensmitteln beschäftigt und am 23./24. September 2004 einen Beschluss verabschiedet. Analytische Daten zu Vorkommen und Gehalt der Furocumarine in Zitrusölen, vor allem in Limettenöl und daraus hergestellten Lebensmitteln, lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Nach Ansicht der Kommission waren die höchsten Gehalte in Produkten mit Zusatz an Limetten- oder Bergamottöl zu vermuten. Destillierte und kalt gepresste Öle unterscheiden sich in ihrem Furocumarinegehalt, denn in destillierten Ölen waren Furocumarine nicht nachzuweisen. Die ursprüngliche SKLM-Abschätzung der durchschnittlichen täglichen Furocumarin-Aufnahmemenge für Deutschland basierte auf der Annahme, dass in aromatisierten Lebensmitteln ausschließlich (worst case) kalt gepresste Zitrusöle zum Einsatz kommen. Aktuelle Daten lassen aber erkennen, dass in aromatisierten Erfrischungsgetränken hauptsächlich destillierte Zitrusöle verwendet werden. Die Kommission hat aus diesem Grund die Abschätzung der durchschnittlichen Aufnahmemenge über aromatisierte Lebensmittel aktualisiert.

Gehalte in aromatisierten Erfrischungsgetränken und Zitrusäften

Neue analytische Daten zu Furocumarin-Gehalten in aromatisierten Erfrischungsgetränken und Zitrusäften lassen erkennen, dass in 17 von 18 untersuchten Proben die Furocumarine Isopimpinellin, 5-Methoxypsoralen (5-MOP) und Bergamottin nicht nachweisbar waren (Gorgus et al., 2010). Nach Auskunft der Autoren lag die Nachweisgrenze bei 2,5 µg/100ml¹. Bei einer Probe (Erfrischungsgetränk mit Limettengeschmack) wurden 113 µg/100ml (Σ der Furocumarine) gefunden. Dies spricht für eine Verwendung von destillierten Zitrusölen zur Aromatisierung der Erfrischungsgetränke. Die Gehalte in reinem Limettensaft und Limettensirup lagen im Durchschnitt bei 743 µg bzw. 525 µg pro 100ml. Grapefruitsaft enthielt nach diesen Untersuchungen mit 1650 µg/100ml einen höheren Gehalt an Furocumarinen, als bei der Abschätzung aus dem Jahr 2004 angenommen.

Aktualisierung der Expositionsabschätzung

Nach Ansicht der Kommission haben die Überlegungen zur maximalen Akutexposition aus dem Jahr 2004 auch weiterhin Bestand. Insbesondere durch den Verzehr von

¹ Gorgus, Schrenk, pers. Mitteilung

mikrobiell infizierten Sellerieknollen oder Pastinaken können höhere Aufnahmemengen erreicht werden. Bei einem Verzehr von 200 g derartiger Pastinaken können unter Zugrundelegung eines Furocumarin-Gehaltes von ca. 500 mg/kg Aufnahmemengen von 100 mg pro Person resultieren. Werden hingegen 200 g Pastinaken oder Sellerie des Handels mit durchschnittlichen Furocumarin-Gehalten von ca. 20-50 mg/kg verzehrt, liegen die geschätzten Aufnahmemengen bei ca. 4 bis 10 mg pro Person.

Im Jahr 2004 waren in der Literatur keine Daten zu Furocumarin-Gehalten in aromatisierten Lebensmitteln vorhanden. Unter der Annahme, dass ausschließlich kalt gepresste Zitrusöle zur Aromatisierung verwendet werden, hat die SKLM die durchschnittliche Furocumarin-Aufnahmemenge über aromatisierte Lebensmittel auf ca. 1,4 mg pro Person und Tag abgeschätzt. Aromatisierte Erfrischungsgetränke scheinen jedoch den neuen Daten zufolge nicht wesentlich zur Furocumarin-Gesamtexposition beizutragen, auch wenn die Probenzahl noch nicht repräsentativ ist. Bei einem angenommenen Anteil von etwa 5% an positiven Befunden (Maximalwert 113 µg/100ml), lässt sich ein mittlerer Furocumarin Gehalt von etwa 9 µg/100ml errechnen². Daraus ergibt sich eine vernachlässigbare Erhöhung der täglichen Aufnahme aus aromatisierten Lebensmitteln von 0,01 mg. Süß- und Backwaren tragen mit ca. 0,08 mg pro Person und Tag zusätzlich zur Exposition über aromatisierte Lebensmittel bei. Dieser Wert wurde aus der Abschätzung von 2004 übernommen, da sich in diesem Bereich die Datenlage nicht geändert hat. Somit lässt sich die durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge über aromatisierte Lebensmittel auf ca. 0,09 mg pro Person abschätzen (Tabelle 1).

Auch der Wert für die durchschnittliche tägliche Furocumarin-Aufnahme über Obst und Gemüse hat sich durch die aktuellen Daten geändert. Die Abschätzung aus 2004 ergab einen Wert von 0,04 mg pro Person und Tag. Aktuelle Verzehrdaten aus der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II, 2008) zeigen aber, dass der Konsum von Fruchtsäften mit 251 g/Tag deutlich höher liegt, als anhand der Daten aus 1996 abgeschätzt wurde. Der Konsum von Erfrischungsgetränken bewegt sich hingegen etwa im selben Bereich. Gemüsesäfte werden laut NVS II nur in sehr geringen Mengen

² Durchschnittlicher Gehalt von 17 Proben mit Gehalten der Nachweisgrenze (2,5 µg/100 ml, Worst Case) und 1 Probe mit 113 µg/100ml (Maximalwert)

konsumiert und spielen daher für die Abschätzung der Furocumarin-Exposition keine Rolle. Ausgehend von der Annahme, dass die konsumierten Fruchtsäfte zu 10% aus Grapefruitsaft, 1% aus Limettensaft und 60% aus Orangensaft bestehen, lässt sich eine durchschnittliche Aufnahmemenge über Frucht- und Gemüsesäfte von ca. 0,43 mg pro Person und Tag abschätzen. Da die Daten der NVS II keine Unterscheidung der Aufnahmemengen einzelner Obst- und Gemüsesorten erlauben, wurde die Aufnahmemenge über andere nicht-aromatisierte Lebensmittel von 0,04 mg aus der Abschätzung von 2004 übernommen. Der abgeschätzte tägliche Beitrag aus nicht-aromatisierten Lebensmitteln liegt somit bei ca. 0,47 mg pro Person bei durchschnittlichem Verzehr und kann bei Hochverzehr (95. Perzentil) auf ca. 2 mg pro Person ansteigen.

Die durchschnittliche tägliche Gesamtaufnahmemenge aus nicht-aromatisierten und aromatisierten Lebensmitteln wird auf ca. 0,56 mg abgeschätzt (Tabelle 1). Sie liegt damit nur noch etwa bei einem Drittel der Schätzwerte aus der Stellungnahme von 2004. Aromatisierte Lebensmittel tragen zu etwa 10% zur Gesamtaufnahme bei.

Tabelle 1. Abgeschätzte durchschnittliche tägliche Furocumarin-Aufnahmemengen in Deutschland (modifiziert nach Gorgus et al., 2010)

Lebensmittel	Durchschnittlicher Verzehr (g pro Tag) ²	Maximaler Verzehr (g pro Tag) ³	Durchschnittlicher Furocumarin Gehalt (µg/kg)	Durchschnittliche (maximale) Furocumarin Aufnahmemenge (µg/Person/ Tag)
Frucht-/ Gemüsesäfte abgeschätzt:	251	1100		
10 % Grapefruitsaft	25.1	110	16 500	414 (1815)
1 % Limettensaft	2.51	11	7 430	19 (82)
60 % Orangensaft mit 0.25 % Orangenöl	150.6 0.38	660 1.65	0.5	0.0002 (0.0008)
Summe				433 (1897)
Andere nicht-aromatisierte Lebensmittel¹				39 (91)
A. Summe der Aufnahmemenge über nicht-aromatisierte Lebensmittel				472 (1988)
Erfrischungsgetränke, einschließlich coffeinhaltiger	156	915	90	14 (82)
Back-/Süßwaren¹				76 (248)
B. Summe der Aufnahmemenge über aromatisierte Lebensmittel				90 (330)
Total (A + B)				562 (2318)

¹nach SKLM, 2004

²gemittelt über Frauen und Männer

³95. Percentile für Frauen und Männer

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die toxikologische Datenlage zu Furocumarinen hat sich seit der SKLM Stellungnahme aus dem Jahr 2004 nicht wesentlich verändert:

„Eine Dosis ohne Wirkung für die wiederholte Aufnahme von Furocumarinen lässt sich auch weiterhin nicht angeben. In subchronischen Studien waren bei Hunden 48 mg 5-MOP/kg KG/Tag noch lebertoxisch. Bei Affen führten 6 mg 8-MOP/kg KG/Tag noch zu gastrointestinaler Toxizität (Erbrechen). Sowohl 5-MOP als auch 8-MOP sind genotoxisch. 8-MOP wirkte in einem 2-Jahres-Versuch mit Ratten in der niedrigsten geprüften Dosis von 37,5 mg/kg KG/Tag noch nierentoxisch und kanzerogen. Die

niedrigste Furocumarin-Dosis, die im Zusammenwirken mit UVA erkennbare phototoxische Effekte beim Menschen zeigte, liegt nach Brickl et al. (1984) bei Erwachsenen im Bereich von 14 mg 8-MOP, d.h. bei etwa 0,23 mg/kg KG bei 60 kg KG, oder nach Schlatter et al. (1991) bei 10 mg 8-MOP + 10 mg 5-MOP oder 15 mg 8-MOP-Äquivalenten (0,25 mg/kg KG bei 60 kg KG).“

Die tägliche Furocumarin-Aufnahme über Lebensmittel wurde in den letzten Jahren für verschiedene Länder abgeschätzt und ergab Werte von durchschnittlich 1,3 mg (USA), 1,45 mg (Deutschland) bzw. maximal 1,2 mg (Großbritannien) pro Person, entsprechend 0,020 - 0,023 mg/kg KG (Wagstaff, 1991; SKLM, 2004; COT, 1996). Analytische Daten zu Vorkommen und Gehalt der Furocumarine in Zitrusölen, vor allem in Limettenöl und daraus hergestellten Lebensmitteln, lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Limettenöl wird zum größten Teil mittels Destillation gewonnen, wodurch Furocumarine abgetrennt werden können. Aktuelle Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, dass zur Aromatisierung von Erfrischungsgetränken hauptsächlich destillierte Öle verwendet werden. Diese Getränke tragen daher nicht wesentlich zur Exposition des Menschen bei. Eine Hauptquelle der Exposition in westlichen Ländern scheint hingegen Grapefruitsaft zu sein. Auf der Basis dieser aktuellen Daten lässt sich vorläufig für Deutschland eine durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge von etwa 0,56 mg pro Person, entsprechend ca. 0,01 mg/kg KG abschätzen. Die Werte könnten aber auch höher liegen, wenn bestimmte Produkte mit höheren Gehalten aufgrund von Markentreue bevorzugt konsumiert werden. Eine abschließende Expositionsabschätzung ist in Anbetracht der auch weiterhin limitierten Datenlage bisher nicht möglich und die SKLM sieht hier noch weiteren Forschungsbedarf.

Die abgeschätzten aktuellen Furocumarin-Aufnahmemengen für Deutschland liegen damit ebenfalls in einem ähnlichen Größenordnungsbereich wie für andere westliche Länder. Diese Werte liegen etwa zwei bis drei Größenordnungen unter den niedrigsten im Tierversuch bei subchronischer und chronischer Verabreichung als toxisch beschriebenen Dosierungen. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (0,5 - 0,6 mg 8-MOP/kg KG) liegt bei einem Faktor von etwa 50, zur niedrigsten phototoxischen Dosis (0,23 mg/kg KG) bei einem Faktor von ca. 20.

Die Bewertung der SKLM zur maximalen Akutexposition gegenüber Furocumarinen hat sich nicht geändert.

Die neu gefassten Schlussfolgerungen der Senatskommission zur toxikologischen Bewertung von Furocumarinen in Lebensmitteln bestätigen jene der Stellungnahme aus 2004.

*Zusammenfassend kommt die SKLM zu der Schlussfolgerung, dass bei normalem Verzehr von adäquat gelagerten, verarbeiteten pflanzlichen und potenziell furocumarinhaltigen Lebensmitteln kein Risiko des Auftretens **phototoxischer** Wirkungen erkennbar ist. Besonders für Sellerie und Pastinaken besteht jedoch das Risiko, dass je nach Lagerungs-, Behandlungs- und Herstellungsbedingungen die Gehalte an Furocumarinen stark ansteigen. Für diese Lebensmittel kann in solchen Fällen die Aufnahme phototoxischer Mengen nicht ausgeschlossen werden.*

*Eine endgültige Abschätzung des Risikos einer **krebserzeugenden** Wirkung ist angesichts der Komplexität der Einflussfaktoren, insbesondere der Expositionshöhe, des Metabolismus und dessen Beeinflussung sowie des Einflusses von Licht derzeit nicht möglich. Üblicher Verzehr furocumarinhaltiger Lebensmittel, einschließlich aromatisierter Erfrischungsgetränke, führt zu einer Exposition, die deutlich unterhalb des Bereiches phototoxischer Dosen bleibt. Damit kann das zusätzliche Hautkrebsrisiko als vernachlässigbar angesehen werden. Hoher Verzehr unsachgemäß gelagerter Knollen kann zu extremen Aufnahmemengen führen und sollte insbesondere bei Kindern vermieden werden.*

Literatur:

Brickl R, Schmid J, Koss FW (1984) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psoralens after oral administration: considerations and conclusions. J Natl Cancer Inst Monogr 66, 63-67.

COT, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (1996) Toxicity, Mutagenicity and Carcinogenicity Report 1996. <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/toxicity/chap-1c.htm> [Januar 2010]

Gorgus, E., Lohr, C., Raquet, N., Guth, S., Schrenk, D. (2010) Limettin and Furocoumarins in Beverages Containing Citrus Juices or Extracts. *Food Chem Toxicol* 48: 93–98.

Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 1. Editor: Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 2008.

http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1.pdf [Januar 2010]

Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Editor: Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, 2008.

http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf [Januar 2010]

Schlatter J, Zimmerli B, Dick R, Panizzon R, Schlatter C (1991) Dietary intake and risk assessment of phototoxic furocoumarins in humans. *Food Chem Toxic* 29, 523-530.

SKLM, Toxikologische Beurteilung von Furocumarinen in Lebensmitteln; Endfassung vom 23./24.09.2004; veröffentlicht in:

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Lebensmittel und Gesundheit II, Sammlung der Beschlüsse und Stellungnahmen (1997-2004), Mitteilung 7, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005.

Wagstaff DJ (1991) Dietary exposure to furocoumarins. *Regul Toxicol Pharmacol* 14, 261-272.