

2-Ethylhexansäure in glasverpackter Babynahrung und in Fruchtsäften

Stellungnahme des BfR vom 20. Juli 2004

Bei Untersuchungen von Babynahrung und Fruchtsäften für Kleinkinder durch die Universität Würzburg wurden in 28 von 35 Proben Kontaminationen mit 2-Ethylhexansäure (2-EHA) gefunden. Die Kontaminationen stammten aus den Deckeln der Gläschen und Flaschen, in denen die Lebensmittel und Fruchtsäfte verpackt waren. Salze der 2-Ethylhexansäure werden bei der Herstellung von Dichtmassen als Stabilisatoren verwendet, um die Dichtungen hitzestabil zu machen. Die Säure stammt vermutlich aus diesen Salzen. 2-EHA wirkt bei höherer Dosierung im Tierversuch fruchtschädigend.

Das BfR hat die Befunde vorläufig gesundheitlich bewertet. Eine abschließende Bewertung des gesundheitlichen Risikos ist aufgrund der bisher nur in begrenztem Umfang vorhandenen Daten zur Exposition nicht möglich. Die höchste gefundene Menge von 3,2 mg 2-EHA je kg Lebensmittel könnte nach Ansicht des Instituts in Anbetracht einer möglichen zusätzlichen Bildung von 2-EHA aus Weichmachern im Körper gesundheitlich bedenklich sein. Die bei den meisten Proben festgestellten Belastungen von weniger als 0,6 mg je kg Lebensmittel sind nach Auffassung des BfR gesundheitlich unbedenklich. Um das Gesundheitsrisiko jedoch abschließend bewerten zu können, sind nach Ansicht des BfR weitere Untersuchungen von glasverpackten Lebensmitteln auf Kontamination mit 2-EHA nötig.

Das BfR ist der Meinung, dass für die Herstellung von Dichtmassen für Lebensmittelverpackungen auf alternative, gesundheitlich unbedenkliche Stabilisatoren zurückgegriffen werden sollte.

Gegenstand der Bewertung

Eine Arbeitsgruppe der Universität Würzburg hat 2-Ethylhexansäure (2-EHA, CAS-Nr. 149-57-5, PM Ref-Nr. 17040 und 54120) in Babynahrung und in Fruchtsäften festgestellt, die in Glasbehältern mit Metalldeckel verpackt waren (Elss, S., Grünwald, E., Richling, E., Schreier, P.: "Occurrence of 2-ethylhexanoic acid in foods packed in glass jars", Food Add. Contam. 21 (8), 811-814). Durch parallele Untersuchungen der in den Deckeln verwendeten Dichtmassen wurde festgestellt, dass die Kontamination der Lebensmittel durch den Übergang der 2-EHA aus den Dichtmassen der Metalldeckel verursacht wurde.

Ergebnis

Die festgestellten Übergänge von 2-EHA auf Lebensmittel sind nach Kenntnis des BfR auf die Verwendung von Salzen der 2-EHA als Thermostabilisatoren für PVC zurückzuführen.

EHA ist akut gering toxisch und hat kein genotoxisches Potential, ist aber wegen seiner fruchtschädigenden Wirkung mit "R 63" gekennzeichnet. Aufgrund der begrenzten Datenlage zu Gehalten an 2-EHA in Lebensmitteln ist nur eine vorläufige Risikobewertung möglich. Ausgehend von dem höchsten gemessenen Gehalt (3,2 mg 2-EHA/kg) und unter Berücksichtigung einer möglichen zusätzlichen endogenen Bildung von 2-EHA aus Weichmachern könnte sich für Kleinkinder eine Exposition ergeben, die nicht als gesundheitlich unbedenklich bewertet werden kann. Hinsichtlich der Gehalte an 2-EHA in Babynahrung sind deshalb weitere Untersuchungen erforderlich.

Da in 20% der untersuchten Proben 2-EHA nicht nachweisbar war, ergibt sich, dass die Belastung von Babynahrung mit 2-EHA technologisch vermeidbar ist.

Begründung

Risikobewertung

Agens:

2-Ethylhexansäure (2-EHA), CAS-Nr. 149-57-5, PM Ref-Nr. 17040 und 54120

Nach Kenntnis des BfR werden Calcium/Zink- und Barium/Zink-Salze der 2-EHA als Thermostabilisatoren für PVC zum Abfangen des bei thermischer Belastung von PVC abgespaltenen Hydrochlorids zusammen mit Co-Stabilisatoren wie Polyolen oder Epoxyverbindungen verwendet. Der Einsatz von Metallseifen der 2-EHA zur Herstellung von PVC für den Lebensmittelkontakt ist nicht ausdrücklich verboten. Eine Basis für den Einsatz liefern aber weder die Bedarfsgegenständeverordnung noch die Empfehlungen des BfR.

Das Institut geht davon aus, dass die festgestellten Übergänge von 2-EHA auf Lebensmittel auf die Verwendung dieser Stoffe zurückzuführen sind.

Gefährdungspotential:

2-EHA ist vom SCF bzw. von der EFSA aufgrund fehlender toxikologischer Daten in Liste "6 B" ohne Angabe einer Migrationsbegrenzung eingruppiert. Diese Liste enthält Substanzen, die wegen ihrer chemischen Struktur im Verdacht stehen, toxikologische (aber nicht kanzerogene) Eigenschaften zu haben, zu denen aber keine für eine Bewertung ausreichende Daten vorliegen. Von der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie, 2000) ist eine toxikologische Bewertung von 2-EHA verfügbar. 2-EHA ist gemäß Richtlinie 67/548/EWG wegen möglicher fruchtschädigender Wirkung beim Menschen mit "R_E3" eingestuft und nach Gefahrstoffverordnung mit "R 63" ("Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen") gekennzeichnet worden.

2-EHA wird oral, dermal und inhalativ rasch resorbiert und hauptsächlich über den Urin nahezu vollständig ausgeschieden. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich wie bei Fettsäuren über peroxisomale β -Oxidation. 2-EHA ist bei akuter oraler Applikation gering toxisch (LD₅₀, Ratte: 2043-3640 mg/kg Körpergewicht) und kann an Haut und Augen zu Reizwirkungen führen. Auch beim Menschen sind Fälle von Reizungen der Haut, der Augen und der Atemwege beschrieben worden. Hinweise auf ein sensibilisierendes Potenzial beim Menschen liegen nicht vor.

Untersuchungen zur Mutagenität ergaben in bakteriellen Testsystemen negative, in Testsystemen mit Säugetierzellen dagegen schwach positive Befunde (IUCLID, 2000). Aufgrund von zusammenfassenden Angaben im IUCLID-Datensatz (2000) waren zytogenetische und SCE-Untersuchungen an CHO-Zellen positiv, ein SCE-Test an humanen Lymphozyten fraglich positiv und ein Versuch zum Tritium-Thymidineinbau in DNA von Maus-Lymphozyten negativ. Es liegt dem BfR zudem eine nicht veröffentlichte Mikrokernstudie am Knochenmark von CD-1 Mäusen vor, die nach OECD-Guideline 474 durchgeführt wurde und in den Dosierungen von 400, 800 und 1600 mg/kg Körpergewicht zu keiner signifikanten Erhöhung der Mikrokerne führte (Inveresk Research International Ltd, 1994). Darüber hinaus gibt es *in vitro* und *in vivo* Genotoxizitätsdaten (Mikrokerntest, Dominant-Letal-Test) für 2-Ethylhexanol, das in Metabolismusstudien rasch und quantitativ zu 2-EHA umgesetzt wird. Aus diesen Daten ergeben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential, so dass eine solche Wirkung auch für 2-EHA nicht wahrscheinlich ist (BG Chemie, 2000). Da 2-EHA in Leberzellen sowohl die DNA-Synthese (Plant et al., 1998) wie auch eine Hemmung der interzellulären Kommuni-

kation (Lington et al., 1994) induzieren kann, ist allerdings ein tumorpromovierendes Potential in Nagetieren - vergleichbar dem anderer Peroxisomenproliferatoren - nicht auszuschließen. Die kanzerogene Wirkung von Peroxisomenproliferatoren in Nagetieren (z.B. von Bis(2-ethylhexyl)phthalat, DEHP) gilt aber für den Menschen als nicht relevant. Außerdem werden für nicht-genotoxische Kanzerogene Schwellenwerte angenommen, unterhalb derer keine Tumorpromotion erfolgt. Kanzerogenitätsstudien für 2-EHA sind basierend auf den Unterlagen des BfR nicht vorhanden (UCLID, 2000; eigene Literaturrecherche).

Nach subchronischer oraler Gabe von 2-EHA wurden bei Ratten und Mäusen als kritische Effekte Leberveränderungen (erhöhtes relatives Lebergewicht, histologische Veränderungen in Hepatozyten) und bei Mäusen histologische Nierentubuli-Befunde beobachtet. Außerdem wurden statistisch signifikant erhöhte Cholesterinwerte bei allen behandelten männlichen Ratten (61, 303 und 917 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bei männlichen und weiblichen Mäusen in den mittleren und hohen Dosisgruppen (885 - 3139 mg/kg Körpergewicht/Tag) gefunden. Die höchste Dosis ohne toxische Wirkung (NOAEL) betrug bei männlichen Ratten 61 mg/kg Körpergewicht/Tag (Juberg et al., 1998). Chronische Studien für 2-EHA liegen nicht vor.

Verschiedene Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung von 2-EHA. Nach oraler Applikation wurden NOAEL-Werte für maternale Toxizität und fetotoxische Wirkungen von 2-EHA mit Kaninchen bei 25 und ≥ 250 mg/kg Körpergewicht/Tag sowie mit Ratten bei 250 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag ermittelt (Hendrickx et al., 1993). Die fetotoxischen Befunde in Ratten beruhten auf einer verringerten Skelett-Ossifikation bei der nächst höheren Dosierung (250 mg/kg Körpergewicht/Tag). Teratogene Effekte wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Im Vergleich mit der strukturell isomeren Valproinsäure, die als humanes Teratogen bekannt ist, hat 2-EHA in maternal toxischen Dosen zwar ähnliche reproduktionstoxische Effekte im Tierversuch, aber eine deutlich geringere Potenz.

Exposition:

Bisher liegen Informationen zum Vorkommen von 2-EHA in Lebensmitteln nur in sehr begrenztem Umfang vor:

Durch die Würzburger Arbeitsgruppe wurde in Babynahrung 2-EHA in Mengen von „nicht nachweisbar“ (Nachweisgrenze der Analysenmethode ist nicht angegeben) bis 3,2 mg/kg festgestellt. 15 von 20 Proben enthielten 0,25 bis 0,5 mg 2-EHA/kg, in 4 Proben war 2-EHA nicht nachweisbar. Der höchste Wert von 3,2 mg 2-EHA/kg wurde nur in einer Probe gemessen. Außerdem wurden die Gehalte an 2-EHA in Fruchtsäften bestimmt: In 3 von 15 Proben war 2-EHA nicht nachweisbar, in 12 Proben lagen die Gehalte zwischen 0,01 und 0,59 mg 2-EHA/l. Darüber hinaus ist das BfR mündlich informiert worden, dass erste Untersuchungen des Kantonalen Labors Zürich mit einer anderen Analysenmethode das Vorkommen von 2-EHA in Baby-Gläschenkost bestätigen.

Aus den bisher vorliegenden Daten zu 2-EHA in Babynahrung würde sich im ungünstigsten Fall aus dem Höchstwert von 3,2 mg 2-EHA/kg Lebensmittel bei einer täglichen Aufnahme von 700 g Babynahrung durch ein 7,5 kg schweres Kind (Annahmen für die Expositionsabschätzung vgl. Stellungnahme der EFSA zu SEM, 2003) eine Dosis von 0,3 mg 2-EHA/kg Körpergewicht/Tag ableiten lassen. Wenn für die Expositionsabschätzung von einem Gehalt von 0,6 mg 2-EHA/kg Lebensmittel ausgegangen wird, der den Höchstwert in Bezug auf 34 der 35 untersuchten Proben darstellt, würde sich eine Dosis von 0,06 mg 2-EHA/kg Körpergewicht/Tag ergeben.

In 7 der 35 Proben war 2-EHA nicht nachweisbar. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Belastung von Babynahrung und Fruchtsäften, die in Glasbehältern mit Metallverschlüssen abgefüllt sind, technologisch vermeidbar ist. Da die Proben in der vorgesehenen Veröffentlichung nicht charakterisiert sind, ist es nicht möglich zu klären, ob diese Befunde evtl. einem Hersteller zuzuordnen sind. Wegen der geringen Probenzahl können die bisher für Babynahrung und Fruchtsäfte vorliegenden Untersuchungsergebnisse noch nicht als ausreichend für die allgemeine Abschätzung der Exposition mit 2-EHA betrachtet werden. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob Übergänge von 2-EHA aus Dichtmassen auch in andere Lebensmittel, die in den angesprochenen Verpackungssystemen in den Verkehr gebracht werden, stattfinden.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch aus weiteren Substanzen, die bei der Herstellung von Kunststoffen für den Lebensmittelkontakt verwendet werden können, 2-EHA gebildet wird.

Entsprechend den Empfehlungen V und VI für Homopolystyrol und Styrol-Misch- und Pflropfpolymerisate des BfR kann Ethylhexansäuredecylester als Gleitmittel Verwendung finden. Zinn-diethylhexanoat kann entsprechend der Empfehlung IL "Weiche Polyurethan-Schaumstoffe als Polstermaterial für Obst" als Katalysator verwendet werden. Zink-diethylhexanoat kann entsprechend Empfehlung XV "Silicone" als Härter für Siliconharze verwendet werden. Daten zur Bildung und zum Übergang von 2-EHA auf Lebensmittel für die o.g. Materialien liegen dem BfR nicht vor.

Risikocharakterisierung:

Aufgrund der begrenzten Datenlage ist nur eine vorläufige Bewertung des Risikos möglich.

Für die Risikobewertung von 2-EHA ist zu berücksichtigen, dass auch aus den in Bedarfsgegenständen für den Lebensmittelkontakt als Weichmacher verwendeten Estern verschiedener Säuren mit 2-Ethylhexanol im Stoffwechsel des Menschen 2-EHA entstehen kann. Für Di-ethylhexyladipat (DEHA) wurde bereits vom SCF bzw. von der EFSA ein SML-Wert von 18 mg/kg Lebensmittel festgesetzt. Aufgrund von pharmakokinetischen Daten an Probanden werden bei Aufnahme von 46 mg DEHA im Mittel 8,6 % der Dosis als 2-EHA im Urin ausgeschieden (Loftus et al. 1993). Daraus ergibt sich, dass die Aufnahme von DEHA zu einer zusätzlichen internen Belastung mit 2-EHA führen kann.

Der Sicherheitsabstand (MOS), der sich für die Exposition eines Kindes (7,5 kg) aus dem maximalen Gehalt an 2-EHA in den untersuchten Proben (3,2 mg/kg) und dem NOAEL-Wert aus der subchronischen Ratten-Studie von 61 mg/kg Körpergewicht/Tag ergibt ($61/0,3 = 203$), könnte in Anbetracht einer möglichen zusätzlichen endogenen Bildung von 2-EHA aus Weichmachern nicht ausreichend sein. Sollten sich derart hohe Gehalte für Lebensmittel/Babynahrung bestätigen, wären im Sinne des vorsorglichen Verbraucherschutzes entsprechende Maßnahmen zur Reduzierung geboten. Es wird aber darauf hingewiesen, dass für die meisten der untersuchten Proben (31 von 35) die maximale Konzentration von 2-EHA unter 0,6 mg/kg Lebensmittel lag. Daraus ergibt sich für ein Kind (7,5 kg Körpergewicht) eine Dosis von 0,06 mg 2-EHA/kg Körpergewicht/Tag. Aufgrund des sich daraus ableitenden MOS von mindestens 1000 ergeben sich keine gesundheitlichen Bedenken.

Maßnahmen

In 7 der 35 Proben war 2-EHA nicht nachweisbar. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Belastung von Babynahrung und Fruchtsäften, die in Glasbehältern mit Metallverschlüssen abgefüllt sind, technologisch vermeidbar ist.

In Dichtmassen für Metalldeckel könnten als PVC-Stabilisatoren anstelle der Salze der 2-EHA andere Metallseifen, wie z.B. die bereits im "Unvollständigen Verzeichnis der Additive" der Bedarfsgegenständeverordnung berücksichtigten Salze der n-Octansäure (PM/REF-Nr. 41960) oder der Stearinsäure (PM/REF-Nr.89040), verwendet werden. N-Octanoate sowie Stearate werden für diesen Zweck bereits eingesetzt, entsprechende Rezepturumstellungen sollten deshalb möglich sein.

Weitere Untersuchungen zum Gehalt von 2-EHA in Lebensmitteln, insbesondere in Babynahrung und Fruchtsäften, sind notwendig, um eine abschließende Risikobewertung vornehmen zu können.

Referenzen

BG Chemie (2000) Toxikologische Bewertungen, Nr.275.: 2-Ethylhexansäure, CAS-Nr. 149-57-5. <http://files.bg-chemie.de/95/ToxBew275-L.pdf>

EFSA (2003) EFSA gives update on semicarbazide: No reason to change current dietary habits including for babies. http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/30/15-10-2003_en1.pdf

Elss, S., Grünewald, E., Richling, E., Schreier, P. (2004) Occurrence of 2-ethylhexanoic acid in foods packed in glass jars. *Food Add. Contam.* 21 (8), 811-814.

Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, Fisher LC, Fosnight, LJ, Kubena MF, Vrbanic MA, Katz GV (1993) assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. *Fundam.Appl.Toxicol.* 20, 199-209.

Juberg DR, David RM, Katz GV, Bernhard LG, Gordon DR, Vlaovic MS, Topping DC (1998) 2-Ethylhexanoic acid: Subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse. *Food Chem.Tox.* 36, 429-436.

Lington AW, Kalimi GH, Nikiforov AI, Klaunig JE (1994) Effects of di-2-ethylhexyl phthalate and four metabolites on rodent hepatocyte gap junctional intercellular communication. *Toxicologist* 14, 57a.

Plant NJ, Horley NJ, Sacory RL, Elcombe, CR, Gray TJB, Bell DR (1998) The peroxisome proliferators are hepatocyte mitogens in chemically-defined media: glucocorticoid-induced PPAR α is linked to peroxisome proliferator mitogenesis. *Carcinogenesis* 19, 925-931.