

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Semicarbazid als Kontaminante in glasverpackten Lebensmitteln

Vorläufige Bewertung des BfR vom 31. Juli 2003

In verschiedenen glasverpackten Lebensmitteln mit Twist-Off-Verschlüssen wurden bei Untersuchungen Kontaminationen mit Semicarbazid (SEM) gefunden. Eine ad-hoc-Expertengruppe der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat dazu am 28. Juli 2003 eine erste Empfehlung ausgesprochen ([http://www.efsa.eu.int/pdf/p\\_afc\\_doc\\_01.pdf](http://www.efsa.eu.int/pdf/p_afc_doc_01.pdf)). Das BfR wurde danach um eine gesundheitliche Bewertung des Problems gebeten.

SEM ist unter anderem ein Abbauprodukt (Metabolit) des in der europäischen Union verbotenen Tierarzneimittels Nitrofurural (frühere Bezeichnung: Nitrofurazon, vgl. Stellungnahme des BgVV zu Nitrofuranen in Lebensmitteln vom 18. Juli 2002). SEM wird als gesundheitlich bedenklich eingestuft, da es im Verdacht steht, im Tierversuch (Test an Mäusen) Krebs auszulösen. Eine abschließende toxikologische Bewertung von SEM ist derzeit wegen der unvollständigen Daten, insbesondere hinsichtlich der erbgutverändernden (genotoxischen) Wirkung, nicht möglich.

Die Anwesenheit von SEM in Lebensmitteln, die vom Tier stammen, wird als Hinweis auf den illegalen Einsatz von Nitrofurural bei lebensmittelliefernden Tieren gewertet. Da SEM aber auch in glasverpackten Lebensmitteln gefunden wurde, die nicht vom Tier stammen, besteht der dringende Verdacht, dass es noch andere Quellen des Eintrags gibt. SEM wurde von verschiedenen Laboratorien auch in den PVC-Dichtungen von Metallverschlüssen nachgewiesen, die bei Glasverpackungen für Lebensmittel eingesetzt werden. Es wird vermutet, dass das hier gefundene SEM möglicherweise ein Abbauprodukt des Treibmittels Azodicarbonamid ist, das zum Aufschäumen von Dichtmassen verwendet wird. Allerdings gibt es hierfür noch keine gesicherten experimentellen Belege. Auch ist noch nicht vollständig geklärt, ob das SEM als solches tatsächlich in den Deckeldichtungen vorliegt und von dort ins Lebensmittel übergeht oder ob es sich möglicherweise um eine Substanz handelt, die erst im Zuge der Analyse im Labor gebildet wurde.

Eine weitere mögliche, aber eher unwahrscheinliche Quelle für die Bildung von SEM ist die in der Europäischen Union nicht zulässige Verwendung von Azodicarbonamid in Mehlprodukten. Dafür gibt es jedoch nach Meinung des BfR keine Hinweise. Auch als Wirk- oder Hilfsstoffe in Pflanzenschutzmitteln sind Nitrofurural, Azodicarbonamid und SEM in der EU nicht zugelassen und werden nach dem Kenntnisstand des BfR auch in den USA nicht angewandt. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass SEM ein Abbauprodukt bestimmter Pflanzenschutzmittelwirkstoffe sein könnte.

Das gesundheitliche Risiko der in den Lebensmitteln nachgewiesenen Mengen an SEM lässt sich vom BfR erst abschätzen, wenn die derzeit noch vorliegenden analytischen, technologischen und toxikologischen Datenlücken geschlossen sind.

### Gegenstand der Bewertung

Ende Juni haben einige Lebensmittelhersteller verschiedene nationale und europäische Behörden davon in Kenntnis gesetzt, dass aufgrund erster Untersuchungen Semicarbazid (SEM) in PVC-Dichtungen von Metalldeckeln mit Lebensmittelkontakt extrahiert wurde (etwa 1-7 mg/kg Dichtungsmaterial). Zur Bestimmung von SEM in den entsprechenden Lebensmitteln wurden Befunde zwischen "nicht nachweisbar" und "15 ppb" mitgeteilt. Das Hessische Ministerium für Umwelt, ländlichen Raum und Verbraucherschutz hat das BfR über Ge-

sprache mit Säuglingsnahrungsherstellern sowie Vertretern der Hersteller von entsprechenden Bedarfsgegenständen (Metalldeckel) informiert.

## **Ergebnis**

Zunächst ist es erforderlich, die Befunde zu SEM in Deckeldichtungen und Lebensmitteln analytisch abzusichern. Es muss geklärt werden, ob SEM als solches im Lebensmittel vorliegt oder als Artefakt im Analysengang gebildet wird. Darüber hinaus müsste dann die Quelle für das Vorkommen von SEM identifiziert werden. Aus heutiger Sicht ist zu fordern, dass nach Abklärung des Bildungsmechanismus eine weitgehende Reduktion oder Vermeidung von SEM, so weit technisch möglich, erfolgen sollte.

Es wäre zu prüfen, inwiefern entgegen den bisherigen Kenntnissen es bei der im Codex Alimentarius erwähnten Mehlbehandlung mit Azodicarbonamid, die in der EU nicht zulässig ist, zur Bildung von SEM kommen kann.

Nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens ist keine abschließende toxikologische Bewertung der Substanz SEM möglich. Insbesondere fehlen nach heutigem Standard durchgeführte Untersuchungen zur Genotoxizität.

## **Begründung**

### Risikobewertung

#### *Agens*

Semicarbazid (SEM, CAS-Nr. 57-56-7), das Hydrazid der Carbamidsäure, ist ein Metabolit des als Tierarzneimittel verwendeten Nitrofurals, das jedoch in der EU nicht zugelassen ist. Die Substanz wird zum Nachweis des Nitrofural-Missbrauchs bestimmt.

Azodicarbonamid (CAS-Nr. 123-77-3) wird zur Herstellung von geschäumten Dichtmassen in Verschlüssen von Flaschen und Gläsern im Lebensmittelkontakt eingesetzt und ist vom Wissenschaftlichen Ausschuss für Lebensmittel der EU (SCF) bewertet worden (ohne TDI-Ableitung eingestuft in Liste 3 mit der Einschränkung "not for materials intended for contact with alcoholic beverages"). Nach den vorliegenden Kenntnissen zerfällt Azodicarbonamid bei diesem Verfahren unter Bildung gasförmiger Produkte wie Stickstoff, Kohlenmonoxid, Kohlendioxid und Ammoniak, als fester Rückstand entsteht Bisharnstoff. Bisher lagen keine Hinweise dafür vor, dass SEM aus Azodicarbonamid gebildet wird. Aus der chemischen Struktur wäre es jedoch vorstellbar, dass das Vorhandensein von SEM auf die Verwendung von Azodicarbonamid als Treibmittel zurückzuführen ist.

Da bisher keine Hinweise dafür vorlagen, dass SEM aus Azodicarbonamid gebildet wird, hat diese Frage bei der Bewertung des Einsatzes von Azodicarbonamid für die Mehlbehandlung durch das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) und den SCF auch keine Rolle gespielt. JECFA hat eine maximale Einsatzmenge von 45 mg Azodicarbonamid/kg Mehl als akzeptabel bezeichnet. Nach Auffassung des SCF sind die vorliegenden toxikologischen Studien zum Nachweis der sicheren Anwendung zum Azodicarbonamid adäquat, sofern nachgewiesen werden kann, dass keine Restmengen an Azodicarbonamid im behandelten Mehl verbleiben und dessen Umwandlung in Bisharnstoff vollständig ist. Die analytischen Daten dazu waren jedoch nicht ausreichend, deshalb steht die abschließende Entscheidung noch aus, und Azodicarbonamid ist innerhalb der EU nicht als Mehlbehandlungsmittel zulässig.

Allerdings ist davon auszugehen, dass Azodicarbonamid in Nicht-EU-Staaten zu diesem Zweck verwendet wird, zumal es im Codex-Standard 152-1988 (Rev. 1-1995) mit einer Men-

ge von 45 mg/kg aufgeführt ist. Deshalb wäre zu prüfen, inwiefern entgegen den bisherigen Kenntnissen es bei der Mehlbehandlung mit Azodicarbonamid zur Bildung von SEM kommen kann.

Ein Semicarbazid-Derivat (p-Toluolsulfonyl-semicarbazid) wird als Hochtemperatur-Treibmittel bei der Herstellung verschiedener geschäumter Kunststoffe eingesetzt. Dieses Treibmittel darf jedoch nicht in Kunststoffen für den Lebensmittelkontakt verwendet werden.

### *Gefährdungspotential*

SEM ist weder für die Herstellung von Kunststoffen im Lebensmittelkontakt in der EU registriert (Synoptic Document des SCF/EFSA) noch auf nationaler Ebene in der Kunststoffkommission des BfR für den Lebensmittelkontakt bewertet worden. Die vorliegenden toxikologischen Studien sind i.a. älteren Datums. Die akute Toxizität bei Mäusen und Ratten ist hoch (LD<sub>50</sub>: 105-176 mg/kg Körpergewicht).

SEM ist im bakteriellen Mutagenesetest in Gegenwart eines aktivierenden Systems (S-9 Mix) nicht mutagen, zeigt sich jedoch positiv in einem *Salmonella*-Teststamm (TA 1535) ohne S-9 Mix. In einem In vivo-Test auf DNA-Schädigung (alkalische Elution) erwies sich SEM als nicht wirksam (Parodi et al., 1981). In vitro bindet SEM an Cytosin-Reste der RNA und Desoxycytosin-Reste der DNA. Eine neuere Studie weist darauf hin, dass eine DNA-Schädigung durch SEM über reaktive Sauerstoffspezies erfolgen kann (Hirakawa et al., 2003). SEM induziert auch Chromosomenschäden in Spermatozyten von Grashüpfern und ist mutagen in *Drosophila* (nach Cal. EPA, 1997). Untersuchungen auf Genmutation und auf Chromosomenaberrationen in Säugerzellen liegen nicht vor, so dass eine Beurteilung der Genotoxizität derzeit nicht möglich ist.

Eine Kanzerogenitätsstudie an Mäusen ergab, dass SEM-Hydrochlorid in Trinkwasser (0,0625%) bei Weibchen die Inzidenz von vaskulären Tumoren einschließlich Angiomen der Leber und Angiosarkomen (18% der behandelten Tiere gegenüber 5% in Kontrollen) sowie Lungentumoren in Weibchen (50% gegenüber 21% in Kontrollen) und Männchen (30% gegenüber 23% in Kontrollen) erhöht. Auch in einer früheren Mausstudie waren Lungentumoren nach Verabreichung von SEM-Hydrochlorid in der Nahrung (0,1% über 7 Wochen) beobachtet worden. In einer Rattenstudie mit 500 (78 Wochen) und 1000 (32 Wochen) ppm in der Nahrung wurden bei einer geringen Zahl von Überlebenden keine Tumoren gefunden.

Teratogene Effekte von SEM in Sprague-Dawley-Ratten wurden mit 25 bzw. 50 mg pro Tier und Tag (Behandlung Tag 10-16 der Trächtigkeit) in Form einer erhöhten Inzidenz von Gaumenspalten bzw. Resorptionen beobachtet; diese Effekte traten nicht auf bei Behandlung mit 10 mg pro Tier und Tag (Behandlung Tag 12-15 der Trächtigkeit). Weitere Studien zur Reproduktionstoxikologie liegen nicht vor.

Die Gabe von hohen SEM-Dosen im Tierversuch ( $\geq 40$  mg/kg Körpergewicht i.m. oder i.p.) führte zu verschiedenen Effekten auf das ZNS. SEM ist als krampfauslösende Substanz bekannt.

### *Exposition*

Weltweit gibt es zwei Hauptlieferanten von Metalldeckeln für Lebensmittel in Glasverpackungen, so dass ein breites Produktspektrum potentiell von dieser Art der SEM-Belastung betroffen ist. Zur Zeit wird von einer SEM-Belastung derartig verpackter Lebensmittel mit 10-20 ppb ausgegangen. Daraus sind von Seiten der Lebensmittelhersteller folgende tägliche Aufnahmemengen für SEM abgeschätzt worden:

- 0,48 Mikrogramm/kg Körpergewicht/Tag für ein Baby und

- 0,025 Mikrogramm/kg Körpergewicht/Tag für einen Erwachsenen.

Die Expositionsabschätzung für Babies entspricht u.E. nicht dem ungünstigsten Fall. Sie geht von der täglichen Aufnahme von 190 g Babynahrung (entsprechend einem Glas), die mit 15 ppb SEM belastet ist, durch ein Kind mit einem Körpergewicht von 6 kg aus. Nach unserer Meinung ist von einer täglichen Aufnahme von 1,4 µg/kg Körpergewicht auszugehen (entsprechend dem Verzehr von 3 Gläsern Babynahrung von einem Kind mit einem Körpergewicht von 6 kg bzw. 5 Gläsern von einem Kind mit 10 kg Körpergewicht).

### *Risikocharakterisierung*

Für die Riskobewertung von SEM können gegenwärtig nur die alten Daten aus den Kanzerogenitätsstudien zugrunde gelegt werden. Tumoren sind nur in einer Spezies, der Maus, beobachtet worden. Aus diesen Daten kann kein NOAEL abgeleitet werden. Es ist dabei bemerkenswert, dass es sich um eine Erhöhung von bereits spontan z.T. mit hoher Inzidenz auftretenden Tumoren durch SEM handelt. Da sich aus dem bakteriellen Mutagenesetest nur ein schwacher Anhaltspunkt (Stamm TA 1535 ohne S9 Mix) für Genotoxizität ergibt, könnte die kanzerogene Aktivität in Mäusen auf einem sekundären Mechanismus beruhen. Ein Hinweis auf einen solchen Mechanismus über reaktive Sauerstoffspezies ergibt sich aus neueren Daten zur SEM-induzierten DNA-Schädigung in Gegenwart von Kupfer über reaktive Sauerstoffspezies. Das könnte darauf hinweisen, dass SEM ein nicht-genotoxisches Kanzerogen ist, das nur bei hohen Dosen im Tierversuch kanzerogene Effekte hat, während bei einer sehr geringen Exposition beim Menschen keine nachteiligen Wirkungen zu erwarten wären. Für eine solche Schlussfolgerung fehlen derzeit jedoch weitere Studien zur Genotoxizität an Säugerzellen und in vivo.

### **Diskussion**

Es liegen keine Informationen zu den Details der angewandten Analyseverfahren vor sowie keine Angaben, ob sich die Untersuchungen ausschließlich auf geschäumte Dichtungsmassen bezogen haben. Darüber hinaus ist nur bekannt, dass in die ersten Untersuchungen auch Lebensmittel nicht-tierischen Ursprungs einbezogen waren. Weitere Angaben zur Zusammensetzung, die Rückschlüsse auf eventuelle Einflüsse von Rezepturbestandteilen zulassen würden, stehen nicht zur Verfügung.

Für eine fundierte Expositionsabschätzung müssten die bisherigen Werte für SEM in Lebensmitteln noch bestätigt werden.

Eine abschließende Bewertung der Genotoxizität von SEM ist aufgrund der vorliegenden Daten noch nicht möglich. Nach dem üblichen Vorgehen in der EU für die toxikologische Beurteilung von Kunststoffmaterialien ("Note for Guidance" des SCF/EFSA) sind auch bei geringem Übergang auf Lebensmittel (bis zu 0,05 mg/kg Lebensmittel) drei Mutagenitätstests in vitro nach den Kriterien der OECD-Guidelines vorzulegen, um das mutagene und klastogene Potential einer Substanz beurteilen zu können.

### **Maßnahmen**

Für eine wissenschaftlich fundierte gesundheitliche Beurteilung von SEM sind weitere analytische, technologische und toxikologische Daten (s.o.) erforderlich.

## Referenzen

Azodicarbonamide. Concise International Chemical Assessment Document 16. WHO 1999

California Environmental Protection Agency. Prioritized candidate chemicals under consideration for carcinogenicity evaluation: Batch 1, 1997

Chemical Hazard Information Profile draft Report. Semicarbazide, CAS No 57-56-7. Office of Toxic Substances, US EPA, Washington, DC, 1982

Commission of the European Communities (1992): Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-sixth series), p 7

FAO Nutrition Meetings Rep. Series No. 40A, B, C, (1967): Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases, pp. 104-108

Hirakawa K, Midokawa K, Oikawa S, Kawanishi S (2003): Carcinogenic semicarbazide induces sequence-specific DNA damage through the generation of reactive oxygen species and the derived organic radicals. *Mutat Res* 536: 91-101

Parodi S, de Flora S, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C, Brambilla G (1981): DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res* 41: 1469-1482

Semicarbazide hydrochloride. International Agency for Research on Cancer (IARC), Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Some carbamates, thiocarbamates und carbazides, 1976, 12: 209-215

Synoptic Document des SCF/EFSA, 2003  
([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/food\\_contact/synoptic\\_doc\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/food_contact/synoptic_doc_en.pdf))