

DOI 10.17590/20201223-111442

## Gesundheitliche Bewertung von Ethylenoxid-Rückständen in Sesamsamen

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 024/2021 des BfR vom 01. September 2021\*

In Produkten mit Sesamsamen aus Indien wie Riegeln, Snacks oder Salat-Toppings haben die Überwachungsbehörden der Länder in einigen Fällen Rückstände des Wirkstoffes Ethylenoxid gemessen. Die betroffenen Produkte wurden von den Lebensmittelunternehmern zurückgerufen und gleichzeitig wurde die Öffentlichkeit über das europäische Schnellwarnsystem der Lebensmittelbehörden informiert.

In der EU gilt ein vollständiges Anwendungsverbot für Ethylenoxid in Pflanzenschutzmitteln. In Biozidprodukten ist der Wirkstoff zur Desinfektion erlaubt, allerdings ohne Lebensmittelkontakt. Ethylenoxid ist erbgutverändernd und krebserzeugend. Einen Richtwert ohne Gesundheitsrisiko gibt es somit nicht und Rückstände des Stoffes in Lebensmitteln sind grundsätzlich unerwünscht. Auf Grundlage der Methode „large assessment factor approach“ der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat das BfR eine sogenannte „Aufnahmemenge geringer Besorgnis“ abgeleitet. Diese dient dem Risikomanagement grundsätzlich als eine Hilfestellung bei der Priorisierung der Risikominderungsmaßnahmen von Substanzen in Hinblick auf Umfang und Dringlichkeit. Bei lebenslanger Aufnahme einer solchen Menge ist es unwahrscheinlich, dass das zusätzliche Risiko an Krebs zu erkranken ca. 1:100.000 übersteigt. Diese „Aufnahmemenge geringer Besorgnis“ hat das BfR für Ethylenoxid mit 0,037 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ ) berechnet. In Übereinstimmung mit der EFSA verwendet das BfR diesen Ansatz jedoch nicht zur Entscheidung über die Zulassungsfähigkeit von Pflanzenschutzmitteln, die Festsetzung von Rückstandshöchstgehalten oder die Genehmigungsfähigkeit von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen. Der Ansatz sollte keinesfalls als Grundlage zur Feststellung der Verkehrsfähigkeit von Lebensmitteln mit Ethylenoxid-Rückständen durch die Länderbehörden herangezogen werden oder zu einer generellen Abkehr vom Minimierungsgebot für genotoxische Kanzerogene ohne Schwellenwert führen..

Neuere Analysen der Überwachungsbehörden der Länder haben gezeigt, dass in den untersuchten Sesamproben Ethylenoxid praktisch vollständig in 2-Chlorethanol umgewandelt wurde. Der Metabolit 2-Chlorethanol wird in der EU bisher gemeinsam mit Ethylenoxid bewertet. Auch der in der EU zulässige Rückstandshöchstgehalt von 0,05 Milligramm Ethylenoxid je Kilogramm Sesam bezieht sich auf die Summe von Ethylenoxid und 2-Chlorethanol, ausgedrückt als Ethylenoxid. Das BfR hat die bisherige Herangehensweise überprüft und bestätigt. Auch für 2-Chlorethanol gibt es Hinweise aus Tierstudien auf eine erbgutverändernde Wirkung. Die vorliegenden Informationen reichen nicht aus, um eine krebserzeugende Wirkung mit hinreichender Sicherheit auszuschließen. Da keine Hinweise darauf existieren, dass das Abbauprodukt 2-Chlorethanol stärker erbgutverändernd und krebserzeugend als Ethylenoxid sein könnte, wird empfohlen, bis zur abschließenden Klärung seines toxikologischen Potentials die Gentoxizität und Kanzerogenität des Metaboliten 2-Chlorethanol entsprechend der von Ethylenoxid zu bewerten.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung wurde vom Bundesministerium für Ernährung und Lebensmittelsicherheit (BMEL) gebeten, die Toxizität von Ethylenoxid und 2-Chlorethanol,

\*Diese Stellungnahme ersetzt die Nr. 056/2020 vom 23. Dezember 2020

insbesondere mit Blick auf die Möglichkeit zur Ableitung toxikologischer Schwellenwerte sowie Informationen zum Metabolismus von Ethylenoxid, zu bewerten.

Weiterhin wurde um Informationen zur akuten und chronischen Toxizität von verarbeiteten Produkten gebeten, die Sesamsamen mit Ethylenoxid-Gehalten über dem Rückstandshöchstgehalt enthalten.

Hintergrund sind Anfragen verschiedener Bundesländer zu diversen Schnellwarnungen und Follow-up-Meldungen zu Ethylenoxid in Sesamsamen aus Indien und damit hergestellten Waren an das BMEL.

## 2 Ergebnis

Die Ableitung eines gesundheitsbasierten Referenzwertes ohne Risiko ist für Ethylenoxid als gentoxisches Kanzerogen ohne Schwellenwert nicht möglich und jegliche Rückstände des Stoffes in Lebensmitteln gelten daher als unerwünscht. Die vorliegenden Daten zum kanzerogenen Potential, d. h. zur Dosis-Wirkungs-Beziehung für Ethylenoxid, bieten die Möglichkeit einer orientierenden Bewertung des mit Rückständen verbundenen Krebsrisikos. Unter Verwendung des „large assessment factor“-Ansatzes der EFSA<sup>1</sup> kann festgestellt werden, ob die resultierende Exposition durch das zu bewertende Lebensmittel einen hohen oder geringen Anlass zur Besorgnis darstellt.

Als Aufnahmemenge geringer Besorgnis ist nach diesem Ansatz die Menge definiert, welche sich durch Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10.000 auf eine Dosis, die im Tierversuch zur Erhöhung der Tumorfrequenz um 10 % führt, ergibt. Diese Menge kann bei lebenslanger Aufnahme mit einem möglichen zusätzlichen Krebsrisiko von ca. 1:100.000 assoziiert werden. Die Aufnahmemenge geringer Besorgnis wurde für Ethylenoxid mit 0,037 µg/kg KG/Tag ermittelt und kann dem Risikomanagement als Hilfestellung bei der Priorisierung der Risikominderungsmaßnahmen in Hinblick auf Umfang und Dringlichkeit dienen.

In Übereinstimmung mit der EFSA (2005) verwendet das BfR diesen Ansatz nicht zur Entscheidung über die Zulassungsfähigkeit von Pflanzenschutzmitteln, die Festsetzung von Rückstandshöchstgehalten oder die Genehmigungsfähigkeit von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen. Der Ansatz sollte gleichfalls nicht als Grundlage zur Feststellung der Verkehrsfähigkeit von Lebensmitteln mit Ethylenoxid-Rückständen durch die Länderbehörden herangezogen werden. Wie in der Stellungnahme der EFSA (2005) dargestellt, ist auch das BfR der Auffassung, dass der Ansatz jedoch geeignet ist, die Höhe des Risikos für exponierte Personen abzuschätzen sowie dem Risikomanagement eine Hilfestellung bei der Priorisierung der Risikominderungsmaßnahmen in Hinblick auf Umfang und Dringlichkeit zu geben. In Übereinstimmung mit der EFSA war und ist das BfR der Auffassung, dass Rückstände von kanzerogenen Pflanzenschutzmitteln ohne Schwellenwert wie Ethylenoxid in Lebensmitteln - unabhängig vom Ergebnis der „large assessment factor“-Methode - unerwünscht sind.

Sowohl die EFSA (2005) als auch das BfR (2005, 2020) haben übereinstimmend herausgestellt, dass für gentoxische Kanzerogene ohne Schwellenwert die Ableitung eines gesundheitsbasierten Referenzwertes ohne Gesundheitsrisiko nicht möglich ist. Daher empfiehlt die Risikobewertung dem Risikomanagement eine umfassende Minderung solcher Stoffe in Lebensmitteln und Verbraucherprodukten gemäß dem ALARA-Prinzip („as low as reasonably

---

<sup>1</sup> EFSA (2005): Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. The EFSA Journal (2005) 282, 1-31. doi: 10.2903/j.efsa.2005.282

achievable“). Lebensmittel mit entsprechenden Rückständen oberhalb der Bestimmungsgrenze bzw. des verbindlich festgelegten Rückstandshöchstgehaltes sollten auch bei Feststellung eines „low level of concern“ grundsätzlich nicht verkehrsfähig sein.

Gleichfalls erkennt das BfR an - auch die EFSA (2005) betont dies - dass eine Einschätzung der Höhe des Gesundheitsrisikos durch den konkreten Rückstandsbefund erforderlich sein kann, um über die Gefährdung der exponierten Personenkreise zu informieren und dem Risikomanagement eine Orientierung bei der Entscheidung über die Dringlichkeit, die Priorisierung und den Umfang der erforderlichen Maßnahmen zu bieten. Keinesfalls sollte die Verwendung des „large assessment factor approach“ jedoch zu einer generellen Abkehr vom Minimierungsgebot für genotoxische Kanzerogene ohne Schwellenwert führen (BfR, 2005).<sup>2</sup>

Bezüglich des Ethylenoxid-Abbauproduktes 2-Chlorethanol ist die Datenlage widersprüchlich und teilweise unvollständig. Zu den kanzerogenen Eigenschaften von 2-Chlorethanol kann auf Basis der derzeit vorliegenden Informationen keine sichere Aussage getroffen werden. Für eine genotoxische Aktivität gibt es zahlreiche Hinweise, die Existenz eines möglichen Schwellenwertes und die *In-vivo*-Relevanz ist jedoch nicht abschließend geklärt. Gemäß den für Pflanzenschutzmittel einschließlich Vorratsschutzmittel anzuwendenden Maßstäben der Verordnung (EG) Nr.1107/2009 sowie nachgeordneter Regelungen kann für 2-Chlorethanol auf Basis der vorliegenden Daten daher eine sichere Aufnahmemenge ohne gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher nicht mit der erforderlichen Zuverlässigkeit abgeleitet werden.

Es gibt jedoch derzeit keine Hinweise dafür, dass 2-Chlorethanol eine höhere Toxizität als Ethylenoxid aufweist. Aus toxikologischer Sicht sollte die Risikobewertung von 2-Chlorethanol auf Basis der derzeit vorliegenden Daten daher wie die von Ethylenoxid erfolgen, um einen höchstmöglichen gesundheitlichen Schutz zu gewährleisten und Unterschätzungen vorzubeugen.

Konkrete Untersuchungsergebnisse von Sesamproben wurden dem BfR nicht zur Bewertung vorgelegt. Aus diesem Grund wurde beispielhaft für einen Rückstand von Ethylenoxid (bezogen auf die Summe aus Ethylenoxid und 2-Chlorethanol, ausgedrückt als Ethylenoxid) in Höhe der Bestimmungsgrenze bzw. des geltenden Rückstandshöchstgehalts von 0,05 mg/kg in Sesam die Exposition für Kinder und Erwachsene berechnet.

Die Aufnahmemenge geringer Besorgnis wurde für Kinder bei einem Sesamverzehr von 23,4 g pro Tag (entsprechend der in Verzehrstudien ermittelten großen Verzehrportion (Large Portion)) bereits bei einem Rückstand von Ethylenoxid von nur 0,05 mg/kg überschritten. Bei Erwachsenen lag die Aufnahme bei einer Large Portion von 39,6 g pro Tag unter der Aufnahmemenge geringer Besorgnis. Betrachtet man den mittleren Verzehr über längere Zeiträume, wird dieses Level weder bei Kindern noch bei Erwachsenen überschritten.

### 3 Begründung

#### 3.1 Regulatorischer Hintergrund

In der EU besteht ein vollständiges Anwendungsverbot für Ethylenoxid im Pflanzenschutz. Früher kam es als Begasungsmittel zum Einsatz. Anwendungen von Biozidprodukten mit Ethylenoxid sind in der EU zur Desinfektion zulässig, allerdings nur ohne Lebensmittelkontakt.

---

<sup>2</sup> BfR (2005) BfR Expert Opinion No. 029/2005 of 18 May 2005: Risk assessment of genotoxic and carcinogenic substances to be harmonized in the EU.

Rückstandshöchstgehalte für alle Lebensmittel gelten gemäß Verordnung (EG) Nr. 396/2005 für die Summe von Ethylenoxid und 2-Chlorethanol, ausgedrückt als Ethylenoxid. In allen Lebensmitteln in der EU sind die Rückstandshöchstgehalte in Höhe der jeweiligen Bestimmungsgrenze festgesetzt. In Sesamsamen wurde mit Verordnung (EU) 2015/868 der Höchstgehalt von 0,2\* mg/kg auf 0,05\* mg/kg abgesenkt. Mit „\*“ wird angezeigt, dass der Höchstgehalt auf der jeweiligen analytischen Bestimmungsgrenze festgesetzt ist. Sesamsamen und Produkte, die Sesamsamen enthalten, sind verkehrsfähig, wenn Ethylenoxid (bezogen auf die Summe aus Ethylenoxid und 2-Chlorethanol, ausgedrückt als Ethylenoxid) darin unter Berücksichtigung der analytischen Bestimmungsgrenze nicht bestimmt werden kann.

### 3.2 Toxikologische Bewertung von Ethylenoxid und 2-Chlorethanol

#### Ethylenoxid

Ethylenoxid wurde kürzlich einer EU-Bewertung als Biozid-Wirkstoff unterzogen. Die Neubewertung hat bestätigt, dass Ethylenoxid als erbgutveränderndes Kanzerogen ohne Schwellenwert zu betrachten ist und ein gesundheitsbasierter Referenzwert ohne Gesundheitsrisiko daher nicht definiert werden kann. Jedoch ermöglicht die Datenlage die Ableitung von Aufnahmemengen, unterhalb derer von einem minimalen zusätzlichen Krebsrisiko ausgegangen werden kann, und welche daher im Rahmen des Risikomanagements verwendet werden können, um eine Priorisierung der Risikominderungsmaßnahmen im Hinblick auf Umfang und Dringlichkeit zu geben.

Im Biozid-Verfahren wurden auf Basis der Befunde zu bronchoalveolären Adenomen und Karzinomen in weiblichen Mäusen einer chronischen Inhalationsstudie sog. DMEL-Werte von 3 ppb für Arbeiter und 0,06 ppb für die Allgemeinbevölkerung festgelegt. Die Ableitung erfolgte entsprechend den etablierten ECHA/REACH-Leitfäden. Der DMEL (Arbeiter/Allgemeinbevölkerung) beschreibt definitionsgemäß eine berechnete Exposition mit minimaler Wirkung und wird mit einem zusätzlichen Lebenszeitrisiko einer Tumorerkrankung von 1:100.000 bzw. 1:1.000.000 für Arbeiter bzw. die Allgemeinbevölkerung assoziiert. Für die Bewertung von Rückständen in Lebensmitteln sind die auf die Atemluft bezogenen DMEL-Werte aus dem Biozid-Verfahren für Ethylenoxid jedoch nicht geeignet. Dies trifft in gleicher Weise auf andere Referenzwerte zu, die auf Basis einer Krebsinzidenz in Inhalationsstudien ermittelt wurden.

Ein analoger Ansatz wird in dem EFSA-Dokument „*Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic*“<sup>3</sup> beschrieben. Dieses Konzept wurde vom BfR bereits in der Vergangenheit zur Bewertung nicht vermeidbarer Gehalte erbgutverändernder und/oder kanzerogener Stoffe in Lebensmitteln empfohlen<sup>4</sup>. Demnach kann durch Anwendung eines Extrapolations- bzw. Sicherheitsfaktors von 10.000 auf den relevanten BMDL<sub>10</sub>-Wert aus einer geeigneten Tierstudie oder aus epidemiologischen Erhebungen eine Aufnahmemenge geringer Besorgnis abgeschätzt werden. Der BMDL<sub>10</sub>-Wert beschreibt die berechnete untere Grenze des Vertrauensintervalls jener Dosis, die bei lebenslanger Aufnahme eine Zunahme der Tumorzinzidenz um 10 % verursacht. Eine solche Aufnahmemenge kann mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von ca. 1:100.000 bei lebenslanger Exposition assoziiert werden. Die Einschätzung, welche Maßnahmen mit welcher Dringlichkeit im Hinblick auf das verbleibende Gesundheitsrisiko als notwendig betrachtet werden, verbleibt in jedem Fall eine

<sup>3</sup> The EFSA Journal (2005) 282, 1-31. doi: 10.2903/j.efsa.2005.282

<sup>4</sup> BfR-Stellungnahme Nr. 029/2005 des BfR vom 18. Mai 2005: Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Stoffe soll in der EU harmonisiert werden.

Aufgabe des Risikomanagements. Der hier beschriebene Ansatz wird auch als „*large assessment factor approach*“ der EFSA bezeichnet und wurde vom BfR bereits mehrfach empfohlen.

Für Ethylenoxid liegt eine für die Abschätzung des Krebsrisikos nach oraler Aufnahme geeignete 150-Wochen Studie an Ratten vor (Dunkelberg, 1982)<sup>5</sup>. Es wurde eine Dosis-abhängige Zunahme von Tumoren des Gastrointestinaltraktes beschrieben. Dies entspricht dem erwarteten Profil für das direkt wirkende, vergleichsweise chemisch reaktive Ethylenoxid. In der o.g. Studie zur Karzinogenität nach Inhalation wurde ebenfalls, aber nicht ausschließlich, vor allem eine Zunahme der Tumore in der direkt exponierten Lunge beobachtet. Die Befunde aus der Studie von Dunkelberg (1982) wurden kürzlich hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung entsprechend dem von der EFSA (2017) beschriebenen Stand der Technik mittels Benchmark-Dose-Modellierung neu ausgewertet<sup>6</sup>. Diese Auswertung konnte vom BfR in cursorischer Prüfung nachvollzogen werden und wird als plausibel bewertet. Für die Zunahme von Tumoren im Vormagen und Magen lebenslang exponierter weiblicher Tiere wurde eine BMDL<sub>10</sub> von 0,37 mg/kg bw/d ermittelt. Das BMDU/BMDL-Verhältnis beschreibt die Breite des Konfidenzintervalls und liegt hier mit einem Wert von 3,7 im akzeptablen Bereich. Die Verwendung der TD<sub>50</sub>, d. h. der Dosis, bei der rechnerisch 50 % der Versuchstiere Tumore aufweisen, ist inzwischen nicht mehr üblich.

### 2-Chlorethanol

Zu den kanzerogenen Eigenschaften von 2-Chlorethanol kann derzeit mangels relevanter Daten keine sichere Aussage getroffen werden. Für eine gentoxische Aktivität gibt es zahlreiche Hinweise, die Existenz eines möglichen Schwellenwertes und die *In-vivo*-Relevanz ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Bezüglich der Mutagenität ist die Datenlage teilweise widersprüchlich. Während 2-Chlorethanol im Ames-Test, der in der EU-Biozid-Bewertung zu Ethylenoxid vorgelegt wurde, als gentoxisch bewertet wurde, ergibt eine eigene Auswertung der Publikation von Pfeiffer & Dunkelberg (1980)<sup>7</sup> keinen klar gentoxischen Befund. Vielmehr wird das Ergebnis als unklar oder bestenfalls als schwach gentoxisch eingeordnet. Leider liegen keine Originaldaten und kein Wiederholungsexperiment gem. OECD TG 471 vor. Daten aus dem *National Toxicology Programme* (NTP) belegen jedoch eine Mutagenität im Ames-Test nach metabolischer Aktivierung und zusätzlich eine Klastogenität in einem *in vitro*-Chromosomenabberationstest an CHO Zellen (Tennant et al., 1987)<sup>8</sup>. Für die Mutagenität von 2-Chlorethanol können zwei Mechanismen identifiziert werden. Alkylhalogenide sind Elektrophile mit der Fähigkeit zur direkten DNA-Alkylierung. Dementsprechend sind diese häufig in An- und Abwesenheit von S9 Mix im Ames Test, insbesondere in den Stämmen TA100 und TA1535, mutagen. Diese Substanzklasse ist *in vivo* insbesondere im Transgenic Rodent Mutation-Assay aktiv, welches hier auch der zu präferierende Follow-up-Test wäre, der jedoch nicht vorliegt.

<sup>5</sup> Dunkelberg H (1982) Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats. Br. J. Cancer, 46, 924-933.

<sup>6</sup> RIVM & WFSR (2020) Risk Assessment of ethylene oxide in sesame seeds. Project No. V/ 093130. [https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/FO%20beoordeling%20ethyleenoxide%20in%20sesamzaad\\_final\\_20201025\\_anon.pdf](https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-11/FO%20beoordeling%20ethyleenoxide%20in%20sesamzaad_final_20201025_anon.pdf)

<sup>7</sup> Pfeiffer & Dunkelberg (1980) Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. Food and Cosmetics Toxicology 18 (2), 115-118. doi.org/10.1016/0015-6264(80)90062-0.

<sup>8</sup> Tennant, Margolin, Shelby, Zeiger, Haseman, Spalding, Caspary, Resnick, Stasiewicz, Anderson, et al. (1987) Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from *in vitro* genetic toxicity assays. Science 236(4804):933-41. doi:10.1126/science.3554512.

Für 2-Chlorethanol ist die Bildung von Gluthathion-Addukten *in vivo* nachgewiesen. Dies ist typisch für elektrophile Alkylantien und unterstreicht die Plausibilität eines direkten mutagenen Wirkmechanismus ohne Schwellenwert. Darüber hinaus wird 2-Chlorethanol als primärer Alkohol zur Carbonsäure oxidiert, wobei das Protein- und DNA-reaktive Aldehyd als Intermediat entsteht. Auch diese Biotransformation von 2-Chlorethanol zu 2-Chloracetaldehyd ist belegt (Grunow & Altmann, 1982)<sup>9</sup>, so dass eine mutagene Aktivität insgesamt als plausibel betrachtet wird.

Auch im REACH-Dossier wird 2-Chlorethanol hinsichtlich der Mutagenität in Bakterien als überwiegend gentoxisch bewertet. Die Informationen aus dem REACH-Dossier sind bisher keiner unabhängigen inhaltlichen Prüfung durch einen EU-Mitgliedstaat oder die ECHA unterzogen worden und stellen lediglich Zusammenfassungen dar, die ohne Zugang zu den Originaldaten nicht überprüfbar sind. Ebenfalls liegen dort weitere Informationen aus *in-vitro*-Studien vor, die auf eine Chromosomenschädigung hinweisen.

Die Relevanz positiver Ergebnisse aus *in-vitro*-Gentoxizitätsstudien kann in geeigneten *in vivo*-Studien weiter untersucht werden. Von 16 der im REACH-Dossier berichteten *in vivo*-Gentoxizitätsstudien wurden 5 vom Registranten als nicht zuverlässig oder hinsichtlich der Zuverlässigkeit nicht bewertbar beurteilt. Von den 11 verbleibenden Studien wurden zwei in *Drosophila* (Fruchtfliege) durchgeführt und weitere zwei beziehen sich auf die Keimzellmutagenität. Bei einem Test handelt es sich um einen *in vivo*-UDS Assay. Dieser Studientyp wird auf Basis einer umfassenden Analyse der OECD inzwischen hinsichtlich seiner Sensitivität nicht mehr als ausreichend betrachtet. Es verbleiben 6 relevante Studien. Von diesen wurde vom Registranten nur Shelby et al. (1993)<sup>10</sup> als „Key Study“ identifiziert. Die Studienzusammenfassung hält einer Überprüfung anhand der Publikation nicht stand. Während der Registrant keine Abweichungen von der maßgeblichen OECD-Testrichtlinie 474 identifiziert hat, sind schwerwiegende, die Aussagekraft wesentlich limitierende Abweichungen festzustellen, wie insbesondere die Auszählung von nur 1000 statt 4000 Zellen pro Tier, das Fehlen eines zweiten Beobachtungszeitpunktes, die Überschreitung der empfohlenen Wartezeit bis zur Probennahme sowie ein fehlender Nachweis der Knochenmarkexposition bei gleichzeitiger Abwesenheit eines Effektes auf das PCE/NCE-Verhältnis bei Unterschreitung der in der Testrichtlinie vorgesehenen Grenzdosis um den Faktor 10. Die *in-vivo*-Daten zur Gentoxizität von 2-Chlorethanol sind daher nicht geeignet, die gentoxischen Befunde *in vitro* vollständig zu widerlegen.

Kitchin et al. (1992)<sup>11</sup> sagen auf Basis einer Batterie von genetischen und biochemischen Parametern aus *in-vivo*-Kurzzeitversuchen kanzerogene Eigenschaften für 2-Chlorethanol vorher. Die einzige verfügbare Kanzerogenitätsstudie mit dermalen Exposition ist ebenfalls nicht geeignet, die auf Basis der dargestellten Daten bestehenden Bedenken auszuräumen. Es gibt jedoch derzeit keine Hinweise dafür, dass 2-Chlorethanol eine höhere Toxizität als Ethylenoxid aufweist. Für den Umgang mit 2-Chlorethanol als Industriechemikalie wurden von verschiedenen Behörden Arbeitsplatzgrenzwerte abgeleitet. Diese beziehen sich auf eine inhalative oder dermale Exposition und sind zur Bewertung von Rückständen in Lebensmitteln nicht geeignet.

---

<sup>9</sup> Grunow & Altmann (1982) Toxicokinetics of Chlorethanol in the rat after single oral administration. Arch Toxicol 49, 275-284. ASB2009-6059

<sup>10</sup> Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR. Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. Environ Mol Mutagen. 1993;21(2):160-79. doi: 10.1002/em.2850210210.

<sup>11</sup> Kitchin, Brown, Kulkarn (1992) Predictive assay for rodent carcinogenicity using *in vivo* biochemical parameters: operational characteristics and complementarity. Mutat Res, 266(2):253-272

Gemäß den für Pflanzenschutzmittel einschließlich Vorratsschutzmittel anzuwendenden Maßstäben der Verordnung (EG) Nr.1107/2009 sowie nachgeordneter Regelungen kann für 2-Chlorethanol auf Basis der vorliegenden Daten somit eine sichere Aufnahmemenge ohne gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher derzeit nicht mit der erforderlichen Zuverlässigkeit abgeleitet werden.

Bewertungen der US EPA<sup>12</sup>, des SCF<sup>13</sup> und der MAK-Kommission<sup>14</sup> unterscheiden sich gemäß den jeweils abzudeckenden Fragestellungen und Rechtsbereichen in ihren Datenanforderungen und sind daher nur eingeschränkt übertragbar. Nach den im Verzehrskontext relevanten besonders strengen Kriterien zur Bewertung von Pflanzenschutzmitteln in der EU kommt das BfR zu dem Schluss, dass die verfügbaren *in vivo*-Daten nicht geeignet sind, die *in vitro* beobachtete Genotoxizität mit ausreichender Sicherheit auszuschließen. Die Existenz eines möglichen mit Sättigung der zellulären Entgiftungskapazität verbundenen Schwellenwertes ist ebenfalls nicht durch hinreichend abgesicherte Daten untersetzt.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist das BfR zu dem Schluss gekommen, dass die genotoxische und kanzerogene Potenz von 2-Chlorethanol nicht höher sein wird als die von Ethylenoxid nach oraler Aufnahme. Daher hat sich das BfR in seiner Bewertung an dem für Ethylenoxid rechnerisch auf Basis von stoffspezifischen Toxizitätsdaten bestimmten Wert von 0,037 µg/kg KG/Tag orientiert um einen höchstmöglichen gesundheitlichen Schutz zu gewährleisten und Unterschätzungen vorzubeugen.

### 3.3 Rückstandsverhalten von Ethylenoxid in Lebensmitteln

2-Chlorethanol stellte früher ein Ausgangsprodukt der Ethylenoxid-Synthese dar. Die heutige Produktion erfolgt jedoch durch metallkatalytische Oxidation von Ethylen mit Sauerstoff, bei der 2-Chlorethanol nicht entstehen kann. Hinsichtlich des Metabolismus von Ethylenoxid in Pflanzen liegen dem BfR keine Studien vor. Ethylenoxid ist jedoch reaktiv. In Gegenwart von Chlorid findet eine Ringspaltung unter Bildung von 2-Chlorethanol statt, das in Gewürzen und Sesamsamen, die mit Ethylenoxid behandelt wurden, auch oft in höheren Konzentrationen als die Muttersubstanz nachgewiesen wurde (ANZFA, 2000)<sup>15</sup>. Während zu erwarten ist, dass die Rückstände von Ethylenoxid in Lebensmitteln aufgrund des hohen Dampfdruckes und der hohen Reaktivität vergleichsweise gering sind und sich bei Erhitzungsprozessen während der Lebensmittelverarbeitung weiter vermindern, trifft dies nicht in gleichem Maße auf 2-Chlorethanol-Rückstände zu.

---

<sup>12</sup> United States Environmental Protection Agency (US EPA) (2012) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 2-Chlorethanol. EPA/690/R-12/007F

<sup>13</sup> Scientific Committee on Food (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on Impurities of 1,4-dioxane, 2-chloroethanol and mono- and diethylene glycol in currently permitted food additives and in proposed use of ethyl hydroxyethyl cellulose in gluten-free bread. SCF/CS/ADD/EMU/198 Final

<sup>14</sup> A. Hartwig (2019) 2-Chlorethanol - MAK Value Documentation in German language. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2019, Vol 4, No 2, DOI: 10.1002/3527600418.mb10707d0067

<sup>15</sup> Australia New Zealand Food Authority (ANZFA) (2000) Full assessment report MRL for ethylene oxide in herbs and spices. Application a412. 29.11.2000

### 3.4 Risikobewertung für Ethylenoxid in Sesam

Den Aussagen der niederländischen Risikobewertung und Expositionsschätzung<sup>16</sup> zu Ethylenoxid in Sesamsamen folgt das BfR grundsätzlich.

Das BfR hat für Rückstände von Ethylenoxid (bezogen auf die Summe aus Ethylenoxid und 2-Chlorethanol, ausgedrückt als Ethylenoxid) in Höhe der Bestimmungsgrenze bzw. des geltenden Rückstandshöchstgehalts von 0,05 mg/kg in Sesam die Kurzzeit-Aufnahmemenge mit dem deutschen NVS II-Modell<sup>17</sup> für Kinder und Erwachsene berechnet.

#### Expositionsschätzung mit dem nationalen Verzehrmodell NVS II

Lebensmittel	Bevölkerungsgruppe	Perzentil	Large portion (g/Tag)	Rückstand (mg/kg)	Aufnahme (mg/kg KG/Tag)	BMDL <sub>10</sub> (mg/kg KG/Tag)	Margin of Exposure
Sesam (verarbeitet)	Kinder, 2-4 Jahre (140 Personentage)	97,5	23,4	0,05	0,00007	0,37	5286
Sesam (roh)	Allgemeinbevölkerung (15 Personentage)	90	39,6	0,05	0,00003	0,37	12.333
Sesam (verarbeitet)	Allgemeinbevölkerung (135 Personentage)	97,5	29,7	0,05	0,00002	0,37	18.500

Kinder und die erwachsene Allgemeinbevölkerung in Deutschland sind laut EFSA-PRIMo jeweils auch die am höchsten gegenüber Sesam exponierten Bevölkerungsgruppen auf EU-Ebene. Das EFSA-PRIMo-Modell (Version 3.1), welches neben den deutschen Verzehrdaten auch solche für Konsumentengruppen aus anderen EU-Mitgliedsstaaten beinhaltet, liefert somit die gleichen Ergebnisse. Es ist allerdings zu beachten, dass nicht für alle europäischen Verbrauchergruppen Verzehrdaten in PRIMo implementiert sind (z. B. auch nicht für griechische oder zypriotische Bevölkerungsgruppen mit einem mutmaßlich höheren Sesamverzehr).

Die Aufnahmemenge, die als Menge von geringer Besorgnis eingestuft wird, (0,037 µg/kg KG/Tag entsprechend einem Margin of Exposure von 10.000 zum BMDL<sub>10</sub>), wurde für Kinder bei einem Sesamverzehr entsprechend der in Verzehrstudien ermittelten hohen täglichen Aufnahmemenge (große Verzehrportion) bereits bei einem Rückstand von Ethylenoxid von nur 0,05 mg/kg überschritten. Bei Erwachsenen lag die Aufnahme unter diesem Level. Bei der Mutagenität als kritischer Wirkung handelt es sich grundsätzlich um einen akuten, nach einmaliger Exposition auftretenden Effekt. Sekundärwirkungen, wie Tumorbildung, treten jedoch verzögert auf. Mutagene Effekte sind im Grundsatz irreversibel und akkumulieren im Verlauf des Lebens, sodass eine Risikobewertung anhand der durchschnittlichen Exposition über längere Zeiträume aussagefähiger ist. Aufgrund der Irreversibilität und der höheren Wahrscheinlichkeit von Sekundärwirkungen wie Kanzerogenität sind einmalige hohe Aufnahmen in jungem Alter von besonderer Besorgnis und sollten grundsätzlich vermieden werden.

Betrachtet man den mittleren Verzehr über längere Zeiträume, wird die Aufnahmemenge geringer Besorgnis weder bei Kindern (0,0005 µg/kg KG/Tag) noch bei Erwachsenen

<sup>16</sup> RIVM und Universität Wageningen, Front Office Food and Product Safety (2020) Risk Assessment of ethylene oxide in sesame seeds. 25.10.2020

<sup>17</sup> <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr-berechnungsmodell-zur-aufnahme-von-pflanzenschutzmittel-rueckstaenden-nvs2.zip>



(0,00001 µg/kg KG/Tag) bei Einhaltung des Rückstandshöchstgehalts von 0,05 mg/kg überschritten.

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema

##### **Biozide**

[https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/biozide-4186.html](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/biozide-4186.html)

##### **Verbrauchersicherheit und Pflanzenschutzmittelrückstände**

[https://www.bfr.bund.de/de/verbrauchersicherheit\\_und\\_pflanzenschutzmittelrueckstaende-70194.html](https://www.bfr.bund.de/de/verbrauchersicherheit_und_pflanzenschutzmittelrueckstaende-70194.html)



„Stellungnahmen-App“ des BfR

#### **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.