

Cumarin in Zimt

Klaus Abraham

Abteilung Lebensmittelsicherheit

Lebensmitteltoxikologie

* spanisch cumarú = Tonkabohnenbaum
1822: Cumarin erstmals isoliert



Was ist Cumarin ?

Sekundärer Pflanzeninhaltsstoff von



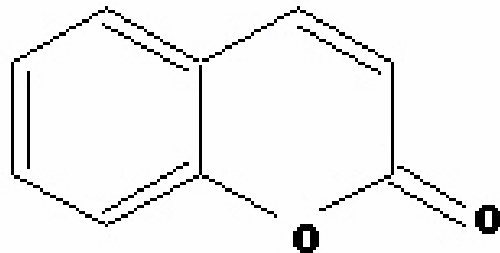
Waldmeister



Süßer Klee



Cassia-Zimt



1,2-Benzopyron, CAS Nr. 91-64-5



Cumarin in Lebensmitteln: Geschichte der Regulation

- 1950er
1970er Hepatotoxizität, Verbot des Zusatzes der isolierten Substanz
Karzinogenität bei Versuchstieren (Verdacht: genotoxischer Mechanismus)
- 1988 EU: Council-Direktive 88/388/EEC,
Höchstwert von 2 mg/kg (über aromatisierende Zutaten)
(Ausnahmen: alkoholische Getränke, Karamell-Konfekt, Kaugummi)
- 1994, 1999 Stellungnahmen des SCF: keine Ableitung eines TDI-Wertes
- 2004 AFC-Panel der EFSA: kein genotoxischer Mechanismus,
TDI: 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich (Endpunkt: Hepatotoxizität)
- 2006 BfR: Bestätigung dieses TDI-Wertes
unter Verwendung von Humandaten

Tolerable Daily Intake (TDI) für Cumarin: Ableitung der EFSA (2004)

Endpunkt: Hepatotoxizität

Hagan et al. (1967): Beagle-Hunde (2 to 4 Tiere pro Dosis-Gruppe)

100 mg/kg KG/d	beide Tiere starben nach 9 bzw. 16 Tagen
50 mg/kg KG/d	1 von 3 Tieren starb nach 35 Tagen
25 mg/kg KG/d	bei 1 von 3 Tieren: Abmagerung und Gelbsucht, n. 4 bis 10 Monaten: u.a. deutliche makroskop. und mikroskop. Leberveränd.
10 mg/kg KG/d	bei 4 Tieren kein definierter Effekt nach ca. 10 Monaten No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

Inter- und Intra-Speziesfaktor von jeweils 10

TDI: 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich

Keine Nutzung von Humandaten bezüglich Hepatotoxizität

Cumarin als Medikament

1 Dragee: 15 mg Cumarin, 90 mg Troxerutin
Standarddosis: 90 mg Cumarin/Tag

Zur Behandlung von Ödemen
durch venöse und lymphatische Abflussstörungen



Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen (Hepatotoxizität)
Idiosynkratische Reaktion ?

BfArM: 82 Fälle von Cumarin-assoziiierter Leberschädigung (nat. + internat.),
einschließlich 7 Fällen von Leberversagen mit Überleben der Patienten und 7 Todesfällen.

1990er: u.a. in Australien, Frankreich, Kanada vom Markt (D: Stufenplanverf.)

Cumarin: Hepatotoxizität in klinischen Studien

Frage: Anteil der empfindlichen Personen in der Bevölkerung ?

(Reaktion mit zumindest erhöhten Leberenzymen im Blut)



Systematische Placebo-kontrollierte Studien mit regelmäßigen Blutuntersuchungen:

Loprinzi et al. 1999 (Verum: 400 mg Cumarin täglich)

140 Frauen mit Lymphödem nach Brustkrebsbehandlung (Cross-Over-Design)

Verum-Phase: **erhöhte Transaminasen bei 6,4 %** ($p < 0,01$)

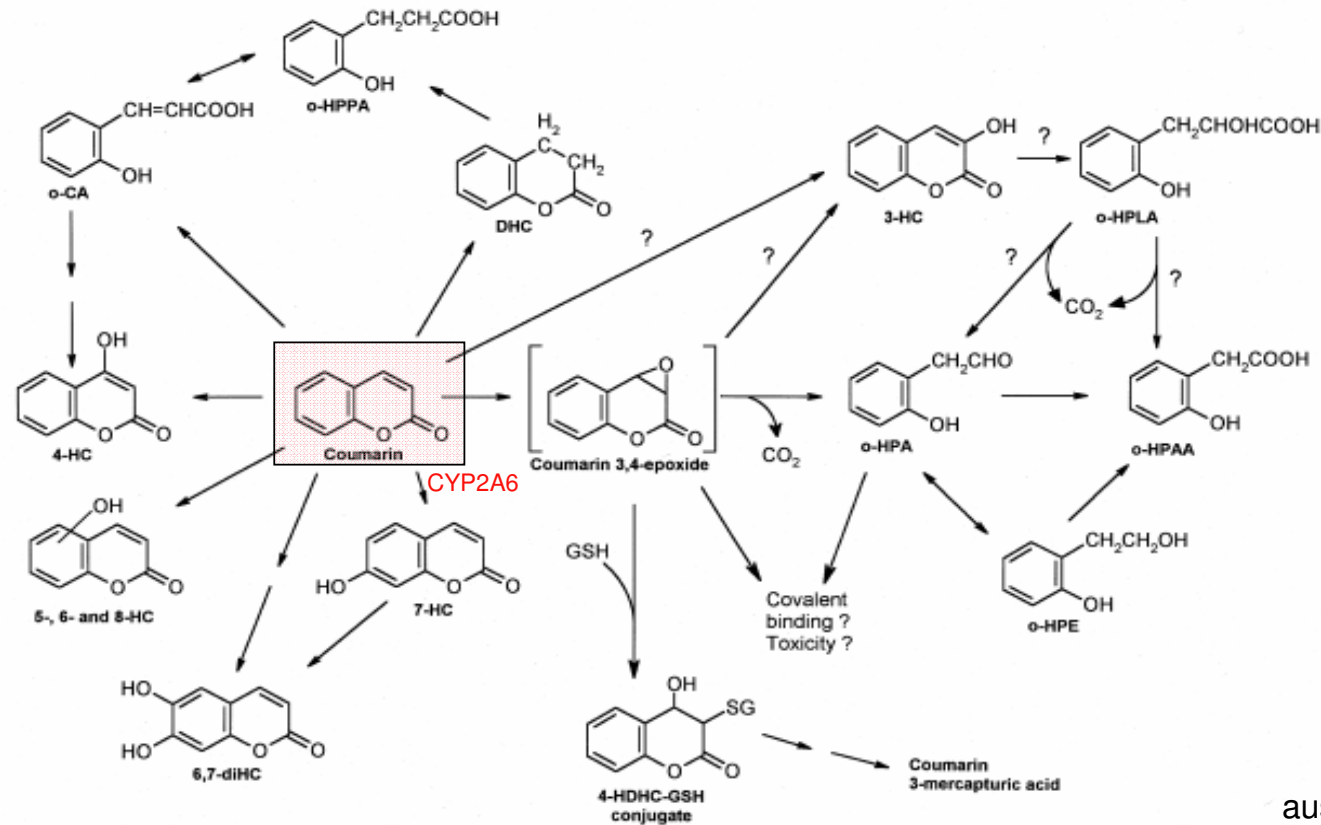
Schmeck-Lindenau et al. 2003 (Verum: 90 mg Cumarin/540 mg Troxerutin täglich)

231 Patienten mit chronischer venöser Insuffizienz

Verum-Gruppe: **erhöhte Transaminasen bei 7,9 %**,

(Fälle auch in der Placebo-Gr., keine überzeugende Umsetzung der Einschlusskrit.)

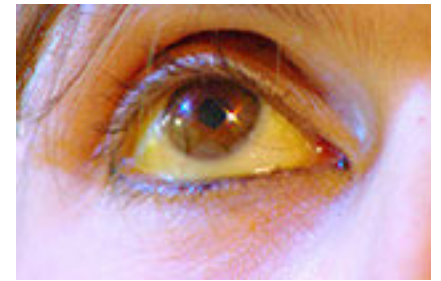
Ursache: CYP2A6-Polymorphismus ?



aus Lake (1999)

Genotypisierung von CYP2A6: Hypothese nicht betätigt (Burian et al., 2003)
 (keine Korrelation mit Hepatotoxizität in der Studie von Schmeck-Lindenau et al. 2003)

Tolerable Daily Intake (TDI) für Cumarin: Ableitung des BfR (2006)



Basis: Humandaten (Cumarin als Medikament)

Empfindliche Untergruppe in der Bevölkerung (Häufigkeit im einstelligen Prozentbereich)

Dosis-Wirkungs-Bez.: ab welcher Dosis ist mit Lebertoxizität zu rechnen ?

Auswertung internationaler Meldungen bezügl. Leberschädigung: Gutachten der Universität Bonn

- **Tagesdosis von 25 mg Cumarin** (niedrigste Dosis mit dokumentierten Fällen) kann noch zu einer Leberschädigung führen (kein NOAEL beim Menschen).
- Faktor von 5 adäquat für Extrapolation auf NOAEL;
Tagesdosis von 5 mg Cumarin: mit hoher Sicherheit nicht mehr lebertoxisch
- Keine Anwendung eines zusätzlichen Intra-Speziesfaktors.

TDI: 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich (wie EFSA)

Darf der TDI-Wert zeitweise überschritten werden ?



Dosis/Dauer-Wirkungs-Beziehung ?

BfArM-Fall-Nr.: 97000156 Ein Mann unbekanntes Alters wurde für **18 Tage** mit Venalot Depot Dragees (entspr. 30 mg Cumarin tgl.) behandelt. Die Indikation ist unbekannt. Zusätzlich erhielt er Terfenadin and Bienenpollen. Es entwickelte sich eine Hepatitis.

BfArM-Fall-Nr.: 98900853 Eine 57-jährige Patientin, die wegen eines postthrombotischen Syndroms mit tgl. 30 mg Cumarin oral behandelt wurde, entwickelte nach **16-tägiger** Einnahme eine Hepatitis mit deutlicher Gelbsucht. Die Transaminasen waren ca. 10-fach erhöht. Nach Absetzen der Medikation normalisierten sich die Leberfunktionsparameter innerhalb von 5½ Wochen.

Bei empfindlichen Personen ist eine Überschreitung des TDI-Wertes für mehr als 2 Wochen als kritisch anzusehen

Cumarin: besteht ein Risiko ?

Toxisches Potential ?

wie giftig ist die Substanz ?

TDI-Wert

durch Auswertung von Humandaten mit relativ wenigen Unsicherheiten behaftet

Exposition ?

wird der TDI-Wert erreicht ?

Gehalte in Lebensmitteln ? Verzehrdaten ?

Wieder-Entdeckung des Coumarin-Problems Ende 2005

analysis of flavours in
cinnamon star cookies („Zimtsterne“)

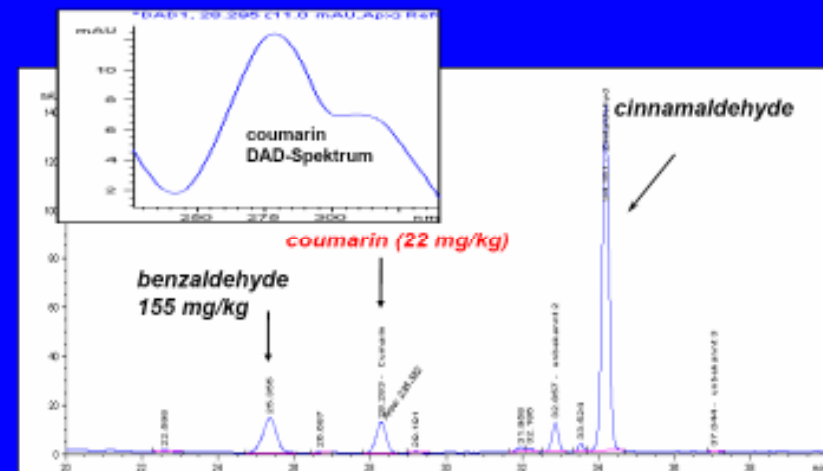


CVUA Münster
Joachim Schlösser
3 May 07 - 9 /20



CVUA

HPLC-chromatogram
of an extract of cinnamon star cookies



CVUA Münster
Joachim Schlösser
3 May 07 - 10 /20



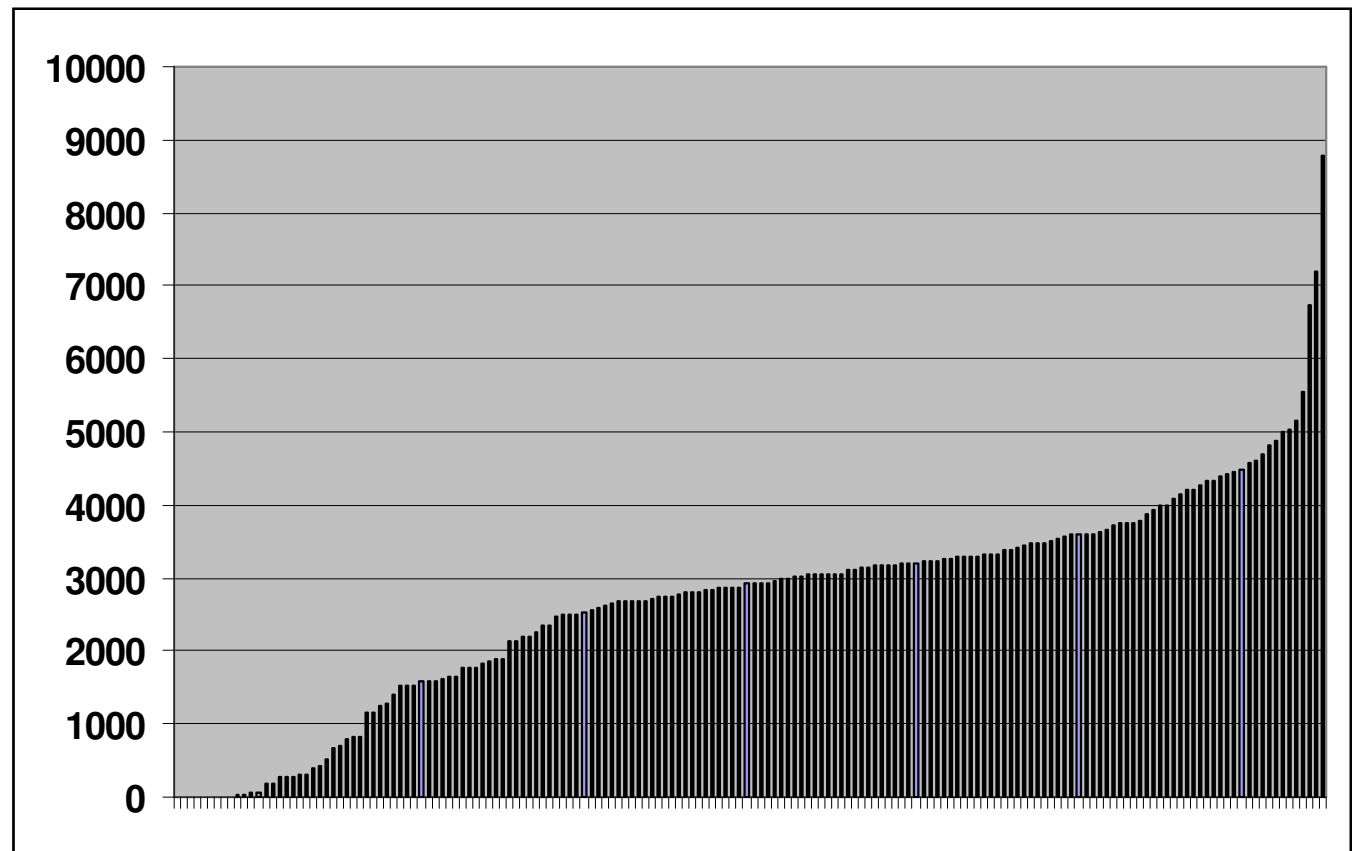
CVUA

Cumarin-Gehalte in Zimtpulver und Zimtstangen

Daten der Lebensmittelüberwachung 2006/2007



mg/kg



n = 170

Median 2920 mg/kg

Maximum 8790 mg/kg

Cumarin-Gehalte in und Zimtstangen

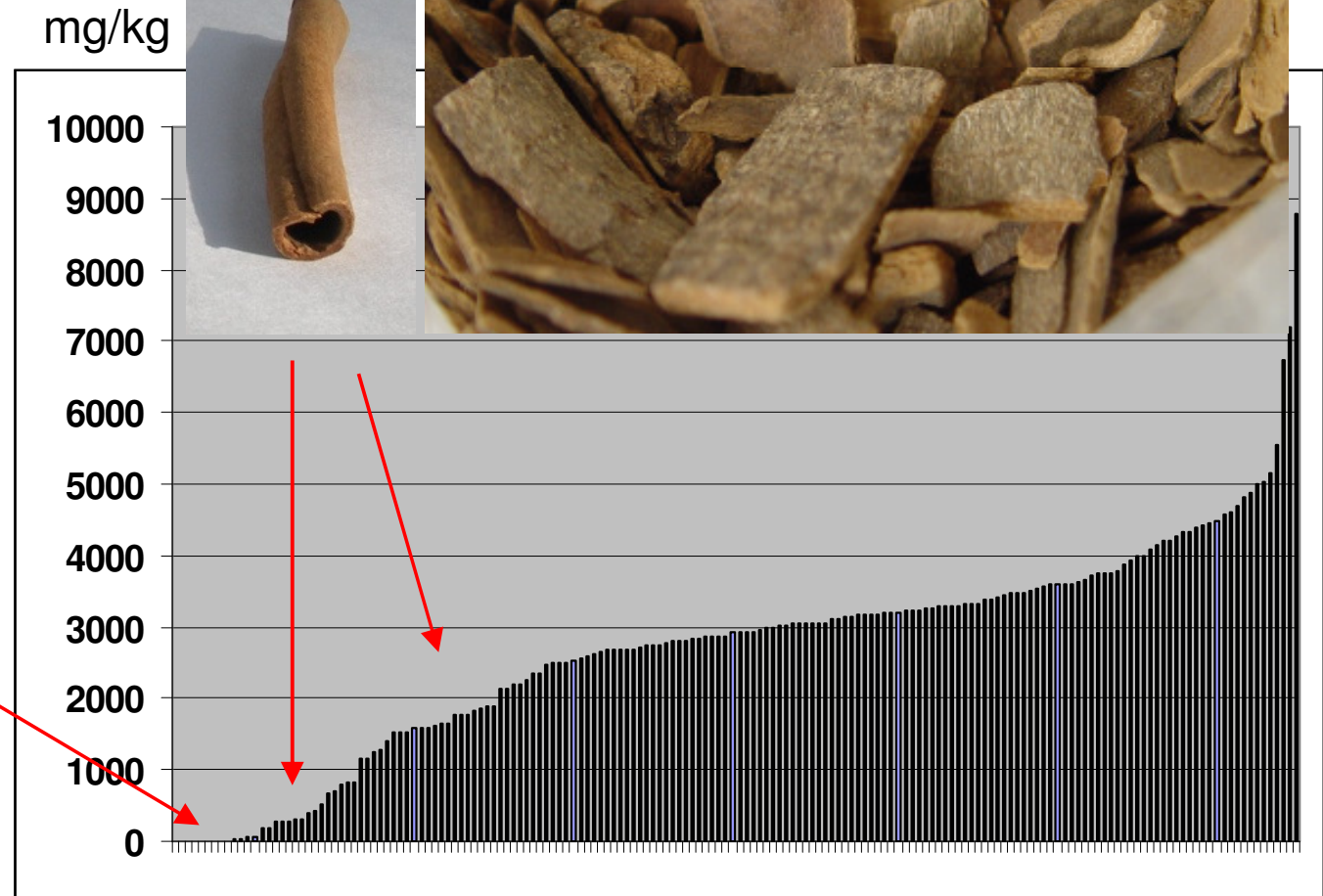
Cassia-Zimt

Ceylon-Zimt

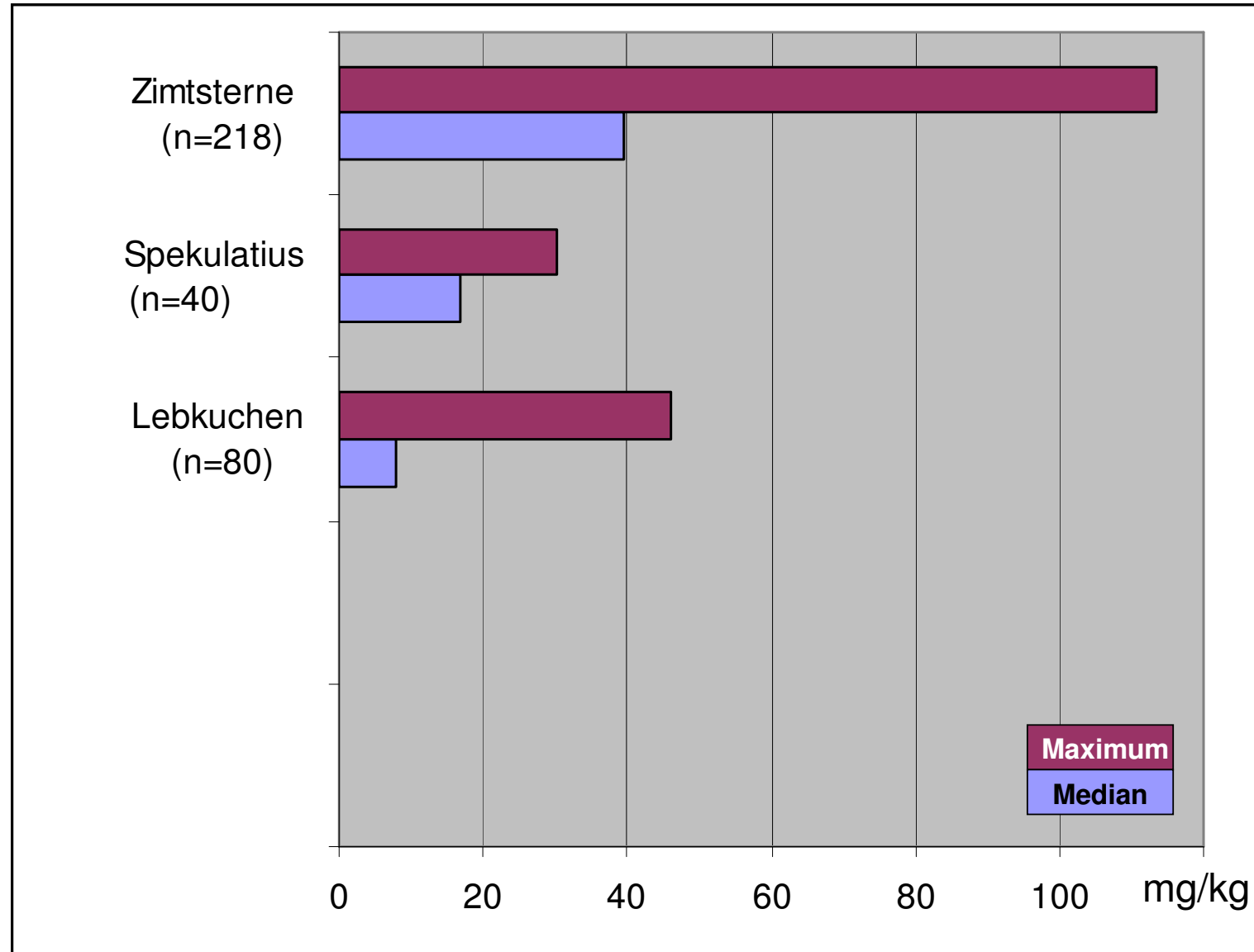
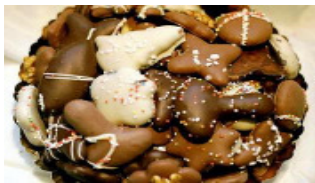


Gehalte
unter 10 mg/kg

n = 170
Median 2920 mg/kg
Maximum 8790 mg/kg

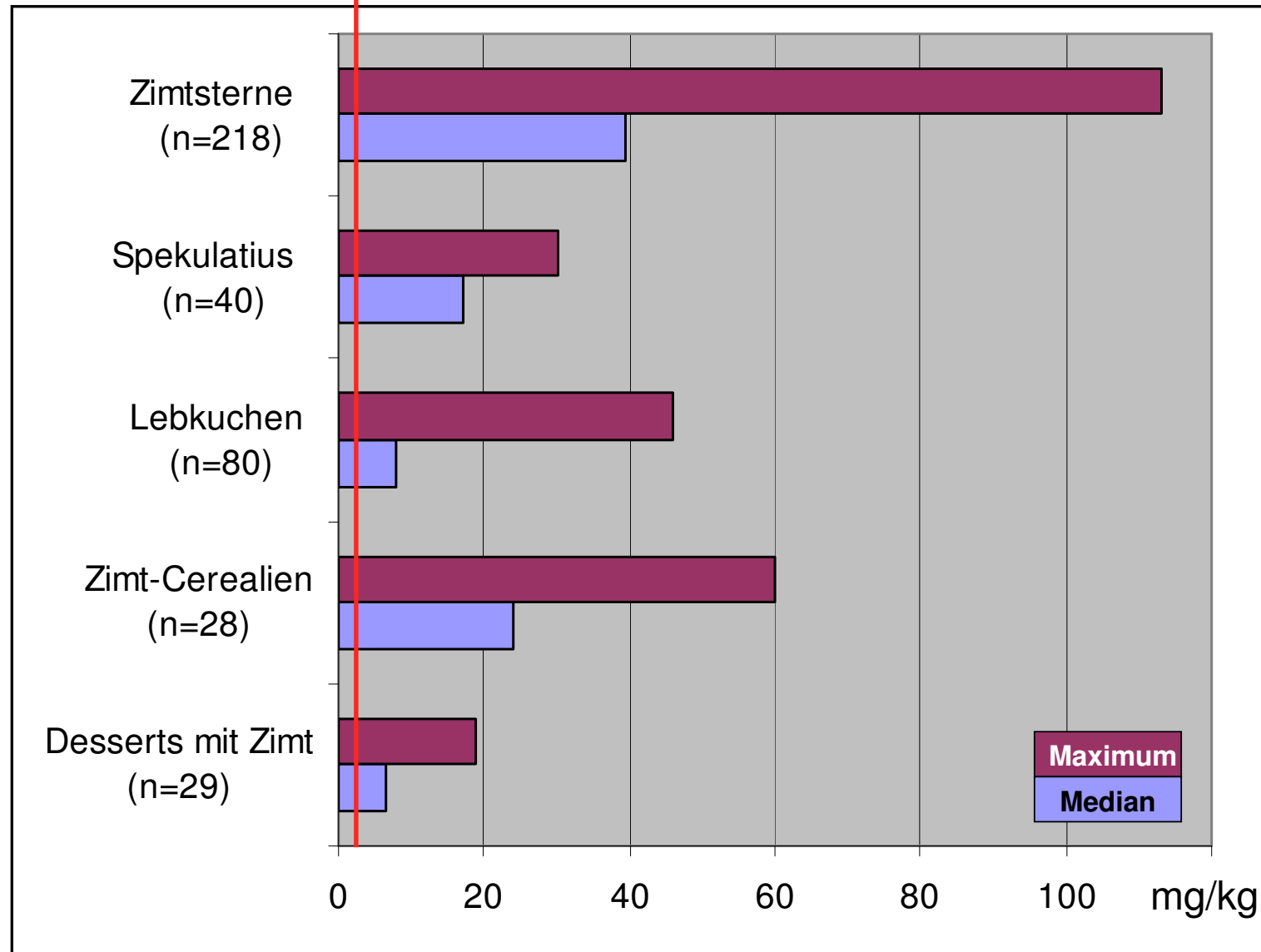
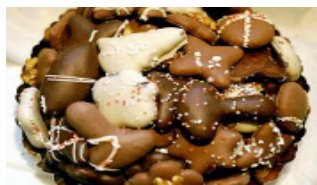


Cumarin-Gehalte in zimthaltigen Lebensmitteln

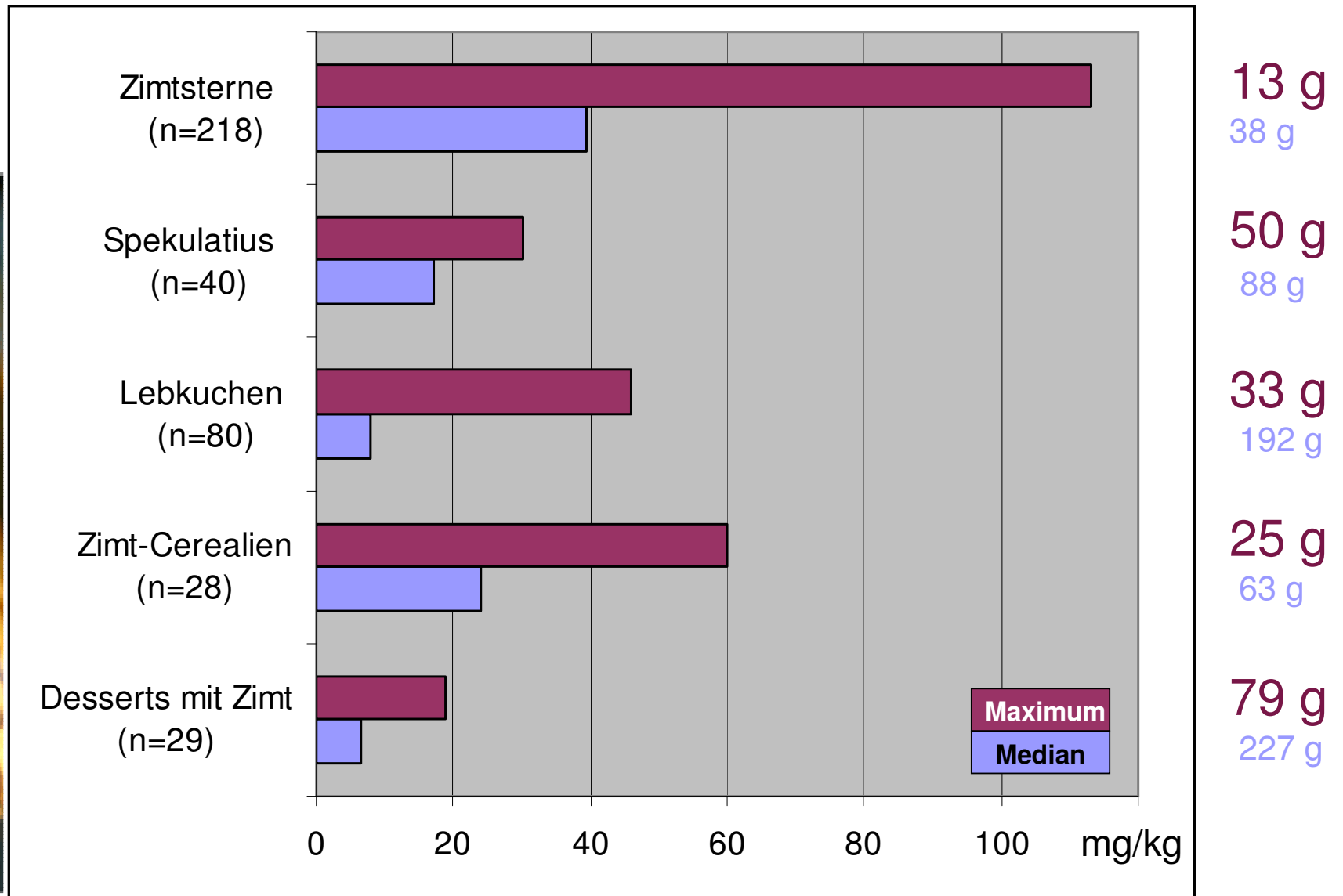
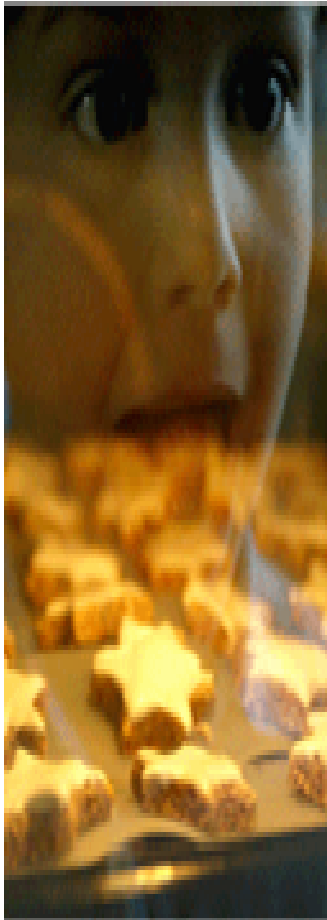


Cumarin-Gehalte in zimthaltigen Lebensmitteln

Höchstwert der Aromenverordnung: 2 mg/kg



Verzehrmengen zur Ausschöpfung des TDI-Wertes für ein 4-jähriges Kleinkind (Körpergewicht 15 kg)



Cumarin-Exposition: Abschätzung der Aufnahmemenge ?



Beispiele

Hauptprobleme bei der Abschätzung der Cumarin-Gesamtexposition

- **Dermale Exposition** über kosmetische Mittel ist zu berücksichtigen



Bodylotions



Beispiele

Cumarin: sehr gute Hautpermeabilität



Seife



Shampoo

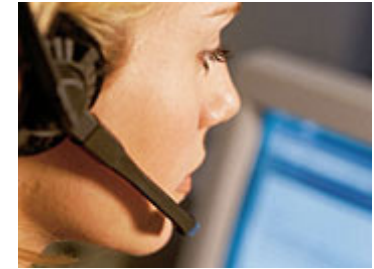
Worst-Case-Abschätzungen: ca. 40 % des TDI-Wertes ausgeschöpft

Hauptprobleme bei der Abschätzung der Cumarin-Gesamtexposition

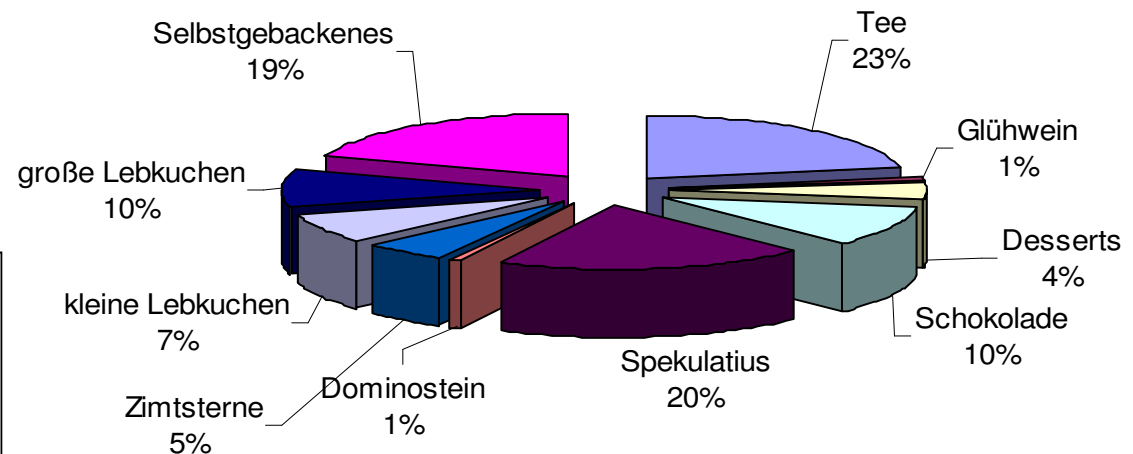
- **Dermale Exposition** über kosmetische Mittel ist zu berücksichtigen
- **Kinder:** grundsätzlich höhere orale Exposition im Vergleich zu Erwachsenen, durch deren spezielle Vorlieben und die höheren Energieverbrauch auf Körpergewichtsbasis.
- **Quantifizierung des Verzehrs von Gewürzen allgemein schwierig**
mit Verzehrstudien (niedriges Gewicht, möglicher Bestandteil vieler Lebensmittel);
gegenwärtig: keine verlässlichen Daten für den Zimtverzehr verfügbar.
- **Sehr ungleiche Verteilung des Verzehrs erwartet**
Viele Verbraucher mögen bestimmte Gewürze nicht, andere um so mehr.
Daten zum durchschnittlichen Verzehr sind daher nur wenig hilfreich;
für die Risikobewertung werden vielmehr die Verzehrdaten starker Konsumenten benötigt.

Abschätzung des Zimtverzehrs über weihnachtliche Lebensmittel

1010 repräsentative Telefon-Interviews (Alter > 13 Jahre)
in der 3. Weihnachtswoche 2006 (USUMA GmbH)
bezüglich des Verzehrs in der vergangenen Woche

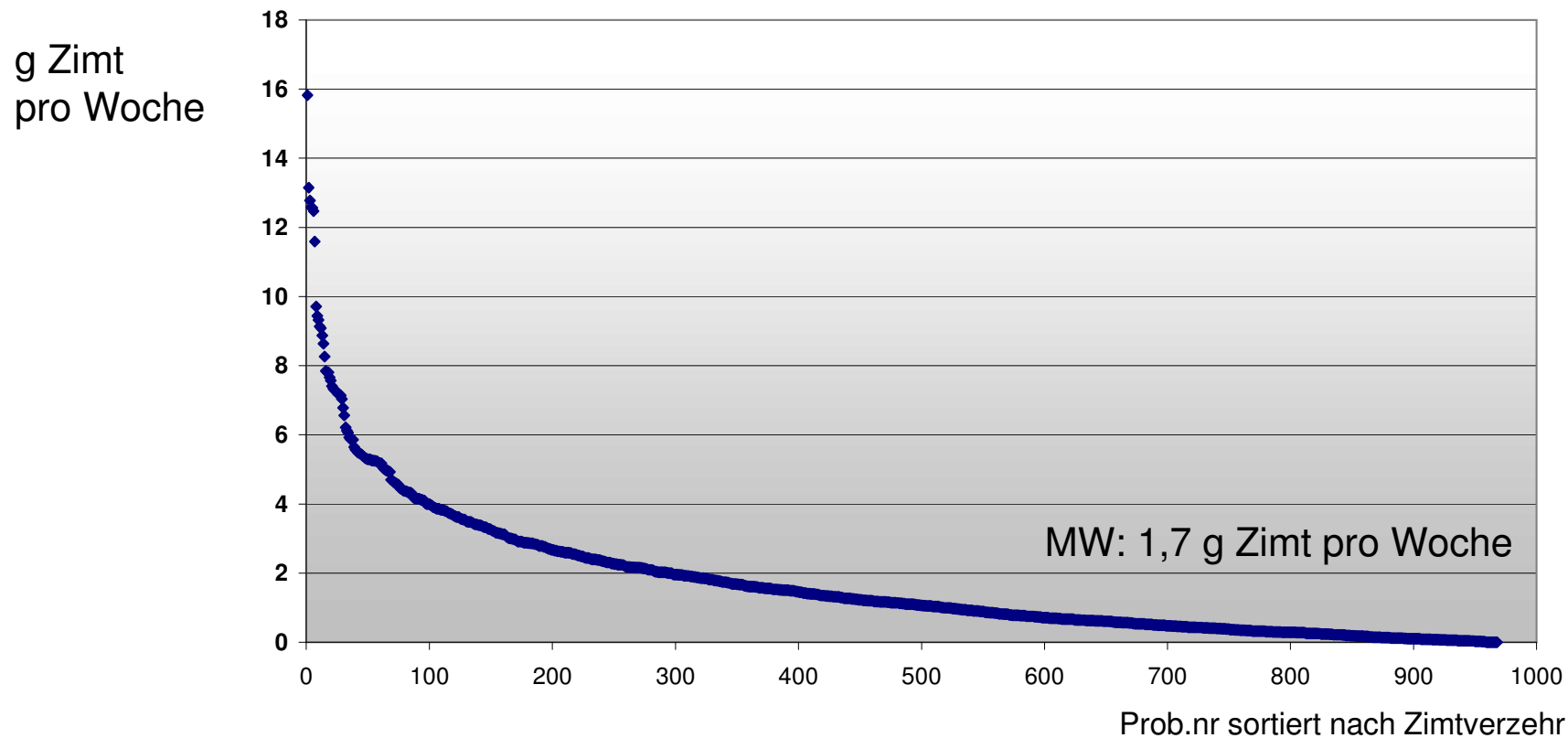


Beitrag der verschiedenen Lebensmittel
zum gesamten Zimtverzehr mit Bezug auf Weihnachten



Auswertung: Abschätzung des
zusätzlichen Zimtverzehrs in der
Weihnachtszeit,
unter Verwendung typischer
Zimtgehalte in den verschiedenen
Lebensmitteln

Abschätzung des zusätzlichen Zimtverzehr durch weihnachtliche Lebensmittel



- ca. 50 % des Zimts wurde von 15 % der Studiengruppe verzehrt
- starke Konsumenten erreichen einen Verzehr von 2 g täglich (fast 10 x MW)
entsprechend ca. 6 mg Cumarin (= Ausschöpfung des TDI-Wertes bei 60 kg schwerem Erwachsenen)

Problem: Zimtpulver im Haushalt für selbst-zugereitete Gerichte und Backwaren

z.B. Milchreis mit Zucker und Zimt

Zimtliebhaber nehmen 1 – 3 g Zimt
pro Mahlzeit zu sich
(ca. 3 bis 9 mg Cumarin)

Bei zweimaligem Verzehr pro Woche
wird bei Kleinkindern der
TDI-Wert überschritten



daher ist auch für Zimtpulver (und Zimtstangen) eine Regulation erforderlich

Schlussfolgerungen

Verbraucher, die viel Zimt verzehren,
sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet

Strategien zur Verringerung des Cumarin-Gehalts in
Lebensmitteln mit hohem Zimtanteil sind erforderlich

der Cumarin-Gehalt in Lebensmitteln sollte limitiert bleiben

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Klaus Abraham

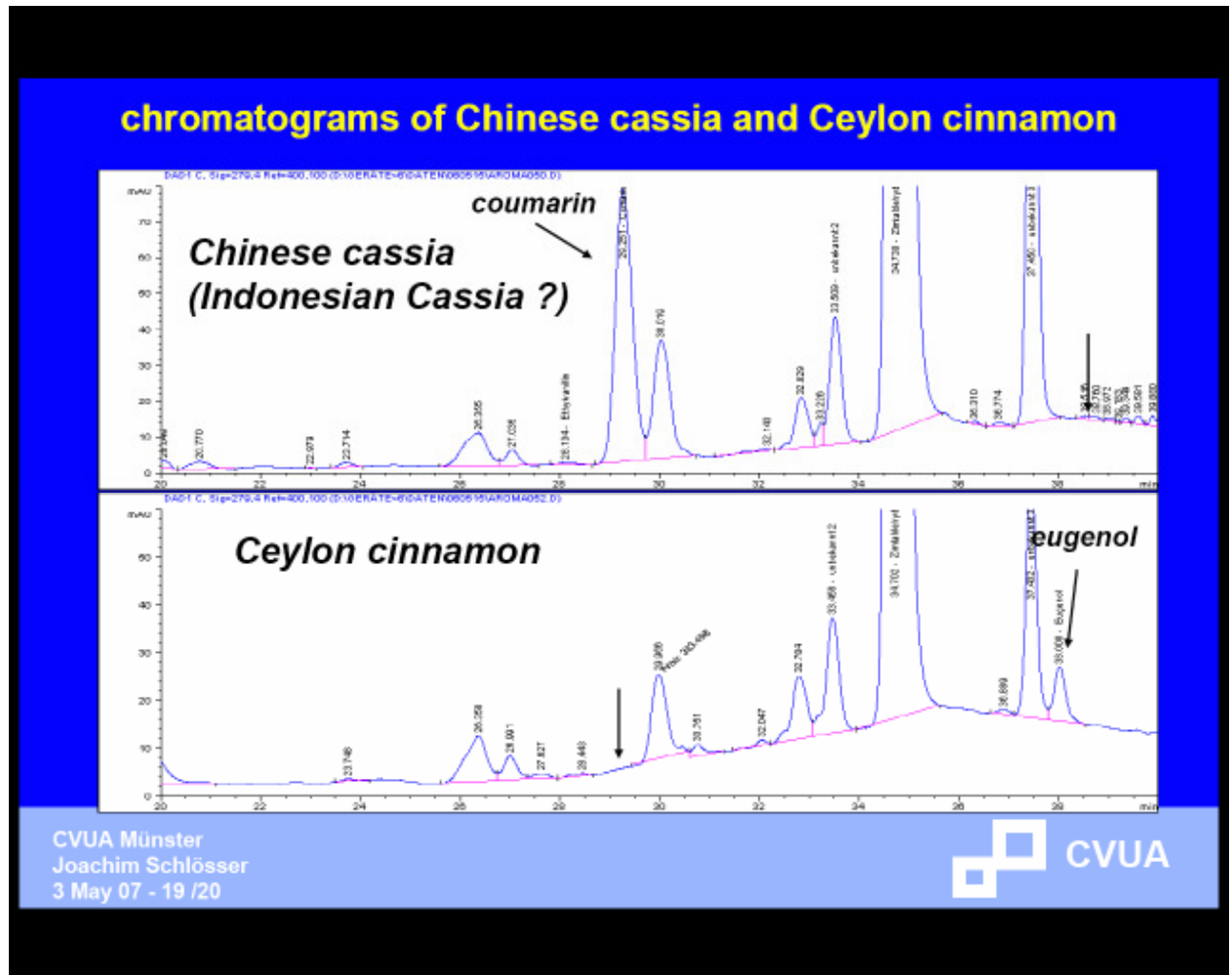
Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. +49 30 - 8412 - 3369 • Fax +49 30 - 8412 – 3763

klaus.abraham@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de

Cassia- und Ceylon-Zimt: Hauptunterschiede in Bezug auf das Aroma



Berliner Zeitung 20.10.06

Höchstens drei Zimtsterne am Tag

Die Behörden warnen vor einem übermäßigen Konsum von Weihnachtsgebäck

Tagesspiegel 3.12.06

Zimt und Zweifel

Duft und Geschmack des Gewürzes gehören zur Weihnachtszeit
– aber wie viele Zimtsterne sind für Plätzchenliebhaber gesund?