

Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Stoffe soll in der EU harmonisiert werden

Stellungnahme Nr. 029/2005 des BfR vom 18. Mai 2005

Acrylamid, Furan, Nitrosamine oder Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe sind Substanzen, die in bestimmten Lebensmitteln nachgewiesen wurden und die aufgrund ihrer Eigenschaften ein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher darstellen können. Einige schädigen die DNA (sind genotoxisch) und lösen im Tierversuch Krebs aus (sind kanzerogen). Für diese Substanzen existiert nach heutigem wissenschaftlichen Kenntnisstand keine Dosis ohne Wirkung: Jede Menge kann schädlich sein. Idealerweise sollte der Verbraucher mit diesen Stoffen überhaupt nicht in Kontakt kommen. Im Spannungsfeld von Verbrauchererwartung, Wissen und Wissenslücken sowie technologischer Machbarkeit lässt sich dieser Anspruch aber bei Lebensmitteln selten in vollem Umfang erfüllen. Acrylamid ist dafür ein Beispiel: Die Substanz entsteht im Herstellungsprozess und das in einem breiten Spektrum von Lebensmitteln. Technologisch ist ihre Entstehung derzeit nicht vermeidbar. Auch Verzehrsempfehlungen sind wegen der Vielfalt der betroffenen Lebensmittel kein wirksamer Ansatz zum Schutz des Verbrauchers. In Fällen wie diesem empfehlen die Risikobewerter den Risikomanagern, den Gehalt der Substanz in einem Lebensmittel so weit zu minimieren, wie dies „vernünftigerweise“ möglich ist (as low as reasonably achievable). Dieser Ansatz wird als ALARA-Prinzip bezeichnet.

Risikomanager kritisieren in der Anwendung des ALARA-Prinzips, dass dieser Ansatz keine Informationen liefert, die ihnen eine Differenzierung nach Prioritäten erlaubt. Offen bleibt auch die Frage, was als „so gering wie vernünftigerweise erreichbar“ anzusehen ist. Ein „Ranking“ von Risiken wäre aber für das Risikomanagement hilfreich für die Prioritätensetzung. Dieses „Defizit“ soll eine harmonisierte Strategie für die Risikobewertung von genotoxischen und kanzerogenen Substanzen ausgleichen. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit hat einen entsprechenden Entwurf vorgelegt und zur Diskussion gestellt. Das Konzept berücksichtigt die Exposition des Verbrauchers gegenüber einer bestimmten Substanz und setzt diese in Beziehung zur krebserzeugenden Wirkung einer definierten Dosis im Tierversuch. Genotoxische und kanzerogene Verbindungen sollen so entsprechend ihrem potentiellen Risiko eingeordnet werden.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat den Entwurf der EFSA wissenschaftlich bewertet. Das BfR begrüßt das Konzept grundsätzlich, empfiehlt aber unter anderem, die Strategie ergänzend zum ALARA-Prinzip und nicht an seiner Stelle anzuwenden. Bei ausschließlicher Anwendung der neuen Strategie sieht das BfR die Gefahr, dass die Anwendung des Minimierungsprinzips auf ausnahmslos **alle** genotoxischen und kanzerogenen Substanzen, wie sie derzeit erfolgt, untergraben wird. Wesentliche Punkte der Bewertung sind im Folgenden zusammengefasst. Weitere Details enthalten die englische Originalversion der Stellungnahme an die EFSA, die ebenfalls auf der BfR-Homepage unter http://www.bfr.bund.de/cm/208/harmonised_approach_for_the_risk_assessment_of_compounds_which_are_both_genotoxic_and_carcinogenic.pdf eingesehen werden kann, und der EFSA-Entwurf [1].

1 Gegenstand der Bewertung

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat einen Entwurf zu einer harmonisierten Strategie für die Risikobewertung von genotoxischen und kanzerogenen Substanzen vorgelegt [1]. Kommentare zu diesem Entwurf sollen in die endgültige Fassung einfließen. Diese soll im November 2005 auf einem Wissenschaftlichen Gipfel der EFSA, der

Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des International Life Science Instituts (ILSI) diskutiert werden.

Der vorgelegte Entwurf umreißt den wissenschaftlich akzeptierten Kenntnisstand zur Krebsentstehung und formuliert eine wissenschaftlich begründete Strategie zur Risikobewertung genotoxischer und kanzerogener Substanzen.

Bisher haben Risikobewerter den Risikomanagern meist zur Anwendung des ALARA-Prinzips (as low as reasonably achievable) geraten. Der Gehalt einer genotoxischen und kanzerogenen Substanz in einem Produkt soll danach so weit verringert werden, wie dies mit vertretbarem (technologischem) Aufwand möglich ist. Risikomanager hatten kritisiert, dass die Empfehlung zur Anwendung des ALARA-Prinzips allein keine Grundlage bietet, um bei den Maßnahmen sinnvolle Prioritäten zu setzen. Dieses Defizit soll in Zukunft die Berechnung eines Margin of Exposure (MOE) ausgleichen. Der Margin of Exposure ergibt sich aus

- der menschlichen Exposition (Umfang des Kontakts mit einem Stoff) und
- der im Tierversuch festgestellten oder berechneten Effektdosis für eine gegebene Tumorzinzenz.

Der MOE bietet gegenüber der alleinigen Anwendung des ALARA-Prinzips den Vorteil, dass auf der Basis der Exposition gegenüber genotoxischen und kanzerogenen Substanzen das Ausmaß von Risiken vergleichend dargestellt werden kann. Die Exposition berücksichtigt dabei im Hinblick auf die Sicherheit von Lebensmitteln vorrangig die orale Aufnahme.

Der Margin of Exposure wird als Abstand zwischen zwei Größen berechnet und stellt damit das Verhältnis zwischen einer kanzerogenen Effektdosis, abgeleitet aus der Dosis-Wirkungskurve im Tierversuch, und der abgeschätzten menschlichen Aufnahme dar. Als geeigneten Bezugspunkt auf der Dosis-Wirkungskurve sieht die EFSA die Dosis, die eine Tumorzinzenz von 10 % bewirkt. Dieser wird als Benchmark Dose lower limit (BMDL) bezeichnet. Das Ausmaß eines Risikos verhält sich umgekehrt proportional zum Margin of Exposure: Liegt der MOE (als Verhältnis zwischen oraler Aufnahme und BMDL) bei 10.000 oder höher, schätzt die EFSA das vorliegende kanzerogene Risiko eher niedrig ein und schlägt vor, diese Substanzen mit geringer Priorität zu behandeln. Je weiter der MOE dagegen unter 10.000 liegt (je kleiner er also ist), desto größer scheint das Risiko und desto dringlicher werden Minimierungsmaßnahmen.

Der 10.000er Wert für den MOE wurde nicht etwa willkürlich festgelegt. Er resultiert vielmehr aus der Berücksichtigung folgender Unsicherheitsfaktoren:

- Faktor 100
 - für den Unterschied zwischen Tier und Mensch (Interspeziesunterschied, Faktor 10) sowie
 - für den Unterschied zwischen verschiedenen Menschen (Intraspeziesunterschied, Faktor 10);
- Faktor 10 für die besondere Variabilität, welche über die im üblichen Faktor 10 für den Intraspeziesunterschied bereits enthaltene Variabilität hinausgeht und das individuelle Krebsrisiko betrifft (abhängig z.B. von der DNA-Reparatur-Aktivität und der Zellzyklus-Kontrolle);
- Faktor 10 für die Tatsache, dass die BMDL kein adäquates Surrogat für einen Schwellenwert für die Tumorzinzenz ist.

Falls keine brauchbaren Dosis-Wirkungsdaten für eine verlässliche Abschätzung des BMDL zur Verfügung stehen, wird empfohlen, den T25-Wert zu verwenden. Dieser Wert errechnet sich durch einen einfachen Dreisatz aus einer Wirkdosis in der Kanzerogenese-Studie unter Berücksichtigung von Kontrolleffekten sowie einen Ska-

lierungsfaktor für einige Speziesunterschiede. Ein zusätzlicher Faktor von 2,5 wird bei Verwendung des T25-Wertes dann für die Festlegung des Abstandsfaktors mit einberechnet (entsprechend einem Faktor von 25.000).

Die EFSA weist darauf hin, dass die Anwendung eines MOE von 10.000 bzw. von 25.000 gesellschaftlich akzeptiert werden muss und eine Entscheidung zur Durchführung der sich ergebenden Maßnahmen zur Risikominimierung primär in der Verantwortung der Risikomanager liegt.

Zu dem Entwurf einer harmonisierten Strategie für die Risikobewertung von genotoxischen und kanzerogenen Substanzen nimmt das Bundesinstitut für Risikobewertung im Folgenden wissenschaftlich Stellung.

2 Ergebnis

Das BfR begrüßt die vorgeschlagene Strategie, weil damit der Versuch unternommen wird, eine Einordnung genotoxischer und kanzerogener Verbindungen entsprechend ihrem potentiellen Risiko für den Menschen zu ermöglichen. So hat der Risikomanager ein Maß für die Dringlichkeit, ein Risiko für den Verbraucher zu minimieren.

Den von der EFSA vorgeschlagenen MOE-Ansatz hält das BfR für angemessen, um Risiken von genotoxischen und kanzerogenen Substanzen vergleichend darzustellen. Das BfR ist wie die EFSA der Auffassung, dass ein benchmark approach zur Ermittlung einer Effektdosis angemessener ist (sofern es die Daten hergeben) als der ebenfalls erwähnte T25 approach.

Mit der Festlegung auf einen MOE von 10.000 und höher wurde zum ersten Mal von offizieller Seite eine Größe für einen als hinreichend angesehenen Margin of Exposure empfohlen. Ziel ist es, für bestehende und nicht gänzlich aus der Umwelt und Nahrung eliminierbare und daher stetig vorhandene Risiken ein Maß vorzugeben, dessen Höhe gesellschaftspolitisch kritisch diskutiert werden soll. Zu der Frage der gesellschaftlichen Akzeptanz nimmt das Institut in diesem Fall bewusst keine Stellung, weil diese Bewertung außerhalb seiner Kompetenzen und Zuständigkeit liegt. Die dem vorgeschlagenen MOE von 10.000 zugrundeliegende Ableitung der Einzelfaktoren ist aus der Sicht des BfR aber wissenschaftlich vernünftig gewählt.

Das Institut gibt zu bedenken, dass Prioritäten für das Risikomanagement nicht ausschließlich durch die Ableitung von MOE-Zahlenwerten bestimmt werden können. In jedem Einzelfall muss die Risikobewertung unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse, insbesondere von Speziesunterschieden, in der Toxikokinetik und Toxikodynamik sowie auch der vorhandenen Wissenslücken erfolgen. Des Weiteren wird aus dem Entwurf nicht deutlich, ob und inwieweit mögliche Kombinationswirkungen mehrerer in der Nahrung vorhandener genotoxischer und kanzerogener Substanzen berücksichtigt wurden. Die Exposition gegenüber strukturverwandten Verbindungen etwa, die jeweils einen bestimmten MOE haben, kann dazu führen, dass der MOE für diese Stoffgruppe entsprechend geringer ist.

Mit der Ableitung eines MOE wird dem Risikomanagement die Möglichkeit gegeben, die Frage, was als „so gering wie vernünftigerweise erreichbar“ anzusehen ist, leichter zu entscheiden. Grundsätzlich sollte aber das ALARA-Prinzip - as low as reasonably achievable - nicht in Frage gestellt werden und auch in Zukunft Anwendung finden. Dies gilt umso mehr, als ein MOE auch stark davon abhängt, wie sicher die Expositionsschätzung ist. Diese ist entscheidend von der Art und Qualität der dabei zugrunde gelegten Expositionsdaten (z.B. Verzehrstudien) abhängig.

Unberücksichtigt bleibt im Entwurf der EFSA die Tatsache, dass es kanzerogene Substanzen gibt, bei denen die Genotoxizität für die Kanzerogenese nur eine untergeordnete Rolle spielt. Im Bereich des Arbeitsschutzes hat die Senatskommission zur Festsetzung maximaler Stoffkonzentrationen am Arbeitsplatz (MAK-Kommission) für krebserzeugende Stoffe ihre Einstufungskategorien ausgeweitet. Kategorie 4 berücksichtigt Stoffe mit krebserzeugenden Eigenschaften, bei denen neben dem genotoxischen Effekt ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus existiert und für die Krebsentstehung im Vordergrund steht.

In der Strategie der EFSA sollten die Unsicherheiten bei der Ableitung eines MOE, die aufgrund unterschiedlicher Qualität der zugrundegelegten Daten bestehen, deutlicher herausgearbeitet werden.

Zusammenfassend stellt das BfR fest, dass die vorgeschlagene Vorgehensweise grundsätzlich akzeptiert werden kann und generell eine gute Basis für eine Risikobewertung im Sinne einer vergleichenden Betrachtung von Risiken darstellt. Die Argumentation sollte mit früheren Standards kompatibel gemacht werden, insbesondere im Hinblick auf die üblichen „default values“ (siehe [2] und [3]).

3 Begründung

3.1 Margin of exposure

Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ist auf seinem 46. Meeting (8.-17. Februar 2005) in ähnlicher Weise wie das Scientific Committee (SC) der EFSA vorgegangen und hat entsprechende MOEs für Acrylamid, Ethylcarbamat und Benzo[a]pyren, das als Marker für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe gilt, abgeleitet. Für Acrylamid ergab sich der niedrigste MOE und somit die höchste Priorität zur Minimierung [4].

Auch das BfR und seine Vorläuferinstitute haben in der Vergangenheit bei Risikoabschätzungen die tägliche Aufnahmemenge des Menschen der tierexperimentell wirksamen Dosis von kanzerogenen Verunreinigungen in Lebensmitteln gegenüber gestellt (vgl. [5, 6]).

Im Entwurf des Scientific Committee wird bei einem MOE von 10.000 oder höher von einem "geringen Gesundheitsrisiko" und "einer niedrigen Priorität für das Risikomanagement" gesprochen. Aus Sicht der Lebensmitteltoxikologie ist diese spezifische Aussage zum jetzigen Zeitpunkt jedoch zu hinterfragen. Es wird z.B. nicht deutlich, ob und inwieweit mögliche Kombinationseffekte genotoxischer und kanzerogener Verbindungen berücksichtigt wurden. Die Exposition gegenüber strukturverwandten Verbindungen, die jeweils einen bestimmten MOE haben, kann dazu führen, dass der MOE für diese Stoffgruppe entsprechend geringer ist (z.B. Exposition gegenüber verschiedenen Nitrosaminen, Exposition gegenüber den strukturverwandten Verbindungen Methyleugenol, Estragol und Safrol).

3.2 Selection of an appropriate point of comparison from the dose-response curve

Das BfR ist der Auffassung, dass ein benchmark approach zur Ermittlung einer Effektdosis angemessener ist (sofern es die Daten hergeben) als der ebenfalls erwähnte T25 approach, weil bei der benchmark-Berechnung die gesamte Information zur Dosis-Wirkungskurve in die Abschätzung eingehen kann und nicht nur eine Punktschätzung (wie bei der Dosis für 25% Tumorzinzidenz) bei der Berechnung vorgezogen wird.

Die Unsicherheitsfaktoren (4×10) werden durch eine erhebliche Datenbasis und vorhandene Auswertungen derselben gestützt und sind daher aus wissenschaftlicher Sicht vernünftig gewählt.

In einem Entwurf des European Chemical Bureau (ECB) für ein Technical Guidance Document für die Risikobewertung von Chemikalien [7] werden unterschiedliche Verfahren dargestellt, unter anderem das MOE-Verfahren. Daneben wird auch das Verfahren der Risikoextrapolation vorgestellt: Ausgehend vom T25-Wert wird unter Einbeziehung eines Skalierungsfaktors für einige Speziesunterschiede das Krebsrisiko für den Menschen bei bestimmten Expositionen linear extrapoliert. Das letztgenannte Verfahren wird unter anderem im Wissenschaftlichen Ausschuss „Konsumgüter“ (Scientific Committee on Consumer Products SCCP) praktiziert und ist dort Bestandteil der Notes of Guidance [8].

In einer gemeinsamen Arbeitsgruppe des Wissenschaftlichen Ausschusses „Gesundheits- und Umweltrisiken“ (Scientific Committee on Health and Environmental Risks SCHER) und des SCCP wurde die Stellungnahme des SC ebenfalls diskutiert. Dabei wurde u.a. angemerkt, dass anstelle des Faktors 10 (ED-10 statt NOAEL) besser der ED-01 BMDL als Substitut für den NOAEL verwendet werden sollte. Zudem wurde erläutert, dass zwischen MOE und dem mit der T25-Methode linear extrapolierten Risiko eine direkte Proportionalität besteht (Beispiel MOE 10.000 entspricht Risiko 3.5×10^{-5} im Fall eines Rattenexperiments).

3.3 Estimation of human dietary exposure

Aus wissenschaftlicher Sicht ist der Vorschlag zu unterstützen, in die Expositionsabschätzung ausschließlich die Personen einzubeziehen, die ein bestimmtes Lebensmittel tatsächlich essen (Verzehrer) und die Exposition nicht auf die Gesamtbevölkerung abzustellen, die neben „Verzehrern“ auch Personen umfasst, die ein bestimmtes Lebensmittel nicht essen (Nicht-Verzehrer). Risiken für Verzehrer können so angemessener beurteilt werden.

Die Feststellung des SC, dass die verschiedenen Arten der Verzehrsstudien Ergebnisse liefern, die für Aufnahmeschätzungen zur Bewertung von chronischen Risiken herangezogen werden können, ist zwar grundsätzlich richtig. Allerdings liefern die verschiedenen Erhebungsprotokolle (zum Beispiel 7-Tage-Wiegeprotokoll, 24-h-recall, Diet-History-Methode) unterschiedliche Aufnahmemengen, die sich im quantitativen Ansatz eines MOE niederschlagen werden und damit direkt Einfluss auf die Risikobewertung haben. Auch werden die Kategorien von Lebensmitteln bei den verschiedenen Protokollen unterschiedlich erfasst. Man erhält ein relativ gutes Abbild für häufig verzehrte Lebensmittel. Seltener verzehrte Lebensmittel werden aber bei den verschiedenen Methoden unterschiedlich erfragt. Es besteht damit die Möglichkeit, dass derartige Lebensmittel bei einer bestimmten Form der Verzehrsstudie gar nicht abgebildet werden. Aus diesem Grunde sollte in der Stellungnahme des SC auf die geschilderten Unterschiede aufmerksam gemacht werden.

3.4 Calculation of the margin of exposure

Durch die Berechnung des MOE über zwei Variablen, nämlich dem Maß für eine bestimmte Effektgröße und dem Maß für die Exposition, werden die Unsicherheiten größer, als wenn zur Charakterisierung lediglich eine Variable, nämlich das Maß für den NOAEL oder gemessenen LOAEL benutzt wird. Ähnliches trifft auch für die Risikoabschätzung mit Hilfe des sogenannten "unit risk" zu, dem Schätzwert des Risikos pro Doseinheit. Dieser gibt an, welches anteilige Krebsrisiko bei einer Dosis von $1 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ einer lebenslangen Exposition zuzuschreiben ist. Die Anwendung des „unit risk“ hat aber einen entscheidenden Nachteil gegenüber der des MOE. Da das "unit risk" das Risiko bei einer standardisierten Expositions-

höhe betrachtet, wird die real zu beurteilende Exposition nicht mit einbezogen. Das Risiko-ranking mittels „unit risk“ spiegelt daher die reale Situation nicht wieder. Die vom SC vorgeschlagene Vorgehensweise wird deshalb unterstützt.

4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Das BfR hat im Zusammenhang mit der Planung der neuen deutschen Verzehrsstudie bereits mehrfach auf die Gefahr hingewiesen, dass seltener verzehrte Lebensmittel nicht angemessen abgebildet werden könnten.

Die Frage, ob ein Unsicherheitsfaktor von 10.000 gesellschaftlich akzeptabel ist und eine Grenze für Risikominimierungsmaßnahmen darstellen kann, muss - wie das SC richtig feststellt - vom Risikomanagement diskutiert werden.

Im Bereich der Sicherheit von Produkten (z.B. Lebensmittelkontaktmaterialien, kosmetische Mittel) werden keine Risikoextrapolationen vorgenommen. Hier orientiert man sich zur Zeit am Prinzip der technischen Vermeidbarkeit und am Minimierungsprinzip.

Das BfR weist darauf hin, dass durch die Anwendung des MOE die Gefahr bestehen könnte, dass die Anwendung des Minimierungsprinzips auf **alle** genotoxischen und kanzerogenen Substanzen untergraben wird. Nach Meinung des Instituts sollte der MOE deshalb ergänzend zum ALARA-Prinzip und nicht an dessen Stelle angewandt werden.

5 Referenzen

[1] EFSA-Entwurf zu einer harmonisierten Strategie für die Risikobewertung von genotoxischen kanzerogenen Substanzen (2005)

http://www.efsa.eu.int/advisory_forum/adv_meetings/876_de.html

[2] WHO/ILO/UNEP International Programme on Chemical Safety: Guidance values for health-based exposure limits. Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits (EHC No 170 (1994))

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

[3] WHO/ILO/UNEP International Programme on Chemical Safety: Human health risks - Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals (EHC No. 210 (1999))

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>

[4] FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 64th meeting, Rome, 8-17 February 2005 (2.1. Acrylamid): ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf.

[5] W. Grunow und E.H.F. Schmidt, Bundesgesundheitsblatt 12/90 (1990), 573-577: Ernährungsrisiken durch Schadstoffe

[6] Stellungnahme des BfR zu Sudan I-IV in Lebensmitteln vom 19. November 2003:

http://www.bfr.bund.de/cm/208/farbstoffe_sudan_i_iv_in_lebensmitteln.pdf.

[7] Entwurf des European Chemical Bureau (ECB) für ein Technical Guidance Document für die Risikobewertung von Chemikalien (2005): <http://ecb.jrc.it/REACH/>

[8] Notes of Guidance; Scientific Committee on Consumer Products ((SCCP) 2003):

http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out242_en.pdf