

Neue Erkenntnisse zu Cumarin in Zimt

Stellungnahme Nr. 036/2012 des BfR vom 27. September 2012*

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat auf Basis neuer Daten seine Stellungnahme zu Cumarin vom 16. Juni 2006 aktualisiert. In den vergangenen Jahren wurden neue Erkenntnisse, insbesondere zur Bioverfügbarkeit und Exposition gewonnen. Weiterhin gelten seit Januar 2011 neue europäische Höchstgehalte für Cumarin in bestimmten verzehrfertigen Lebensmitteln.

Die Einschätzung des Gefährdungspotenzials von Cumarin hat sich nicht geändert. Die tolerierbare Dosis (TDI-Wert) von 0,1 mg pro kg Körpergewicht, die ohne gesundheitliche Beeinträchtigung ein Leben lang täglich aufgenommen werden kann, ist weiterhin gültig. Das BfR wies durch eine Bioverfügbarkeitsstudie nach, dass Cumarin auch aus der Pflanzenmatrix Zimt gut vom Körper aufgenommen wird. Der TDI-Wert, der aus Daten mit isoliertem Cumarin abgeleitet wurde, kann daher auch für Cumarin in zimthaltigen Lebensmitteln herangezogen werden.

Seit Januar 2011 gelten in der Europäischen Union (EU) neue Höchstgehalte für Cumarin in verzehrfertigen Lebensmitteln. Auch wenn diese neuen EU-Höchstgehalte ausgeschöpft werden, sind Überschreitungen des TDI-Werts nur möglich, wenn täglich große Mengen an zimthaltigen Lebensmitteln verzehrt werden. Bei Kleinkindern mit einem Körpergewicht von 15 kg wäre der TDI-Wert bei 30 g Zimsternen (ca. 6 kleine Zimtsterne) oder 100 g Lebkuchen täglich ausgeschöpft.

Für Zimtstangen und Zimtpulver als Gewürz zur Verwendung im Haushalt sind jedoch keine Höchstgehalte festgelegt worden. Geht man von einem durchschnittlichen Cumarinegehalt in Cassia-Zimt von 3000 mg pro Kilogramm Zimt aus, kann der TDI-Wert bei Verbrauchern, die viel Cassia-Zimt essen, überschritten werden. Bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 kg ist der TDI-Wert bei 2 g Cassia-Zimt täglich ausgeschöpft. Bei einem Kleinkind mit einem Körpergewicht von 15 kg ist dies bei einer Aufnahme von 0,5 g Cassia-Zimt täglich der Fall. Die Gesamt-Exposition kann durch andere Quellen, wie zum Beispiel cumarinhaltige Kosmetika, erhöht werden. Verbraucher, die häufig und regelmäßig zimthaltige Lebensmittel verzehren, sollten dies berücksichtigen. Das BfR rät nach wie vor zum maßvollen Verzehr von Cassia-Zimt. Verbraucher, die oft große Mengen Zimt als Gewürz verwenden, sollten den cumarinarmen Ceylon-Zimt verwenden.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hatte im Juni 2006 eine Risikobewertung von Cumarin vorgenommen. Dabei spielte insbesondere der relativ hohe Gehalt von Cumarin in Cassia-Zimt eine Rolle (BfR 2006a). Anlass der damaligen Bewertung waren Untersuchungen von Zimt-Gebäck des Chemischen Landes- und Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Münster, bei denen Cumarinegehalte zwischen 22,0 und 76,8 mg pro kg festgestellt wurden. Diese Werte lagen deutlich über dem damals geltenden gesetzlichen Höchstgehalt von 2 mg pro kg. Die Risikobewertung des BfR führte insbesondere in der Vorweihnachtszeit 2006 zu einer öffentlichen Diskussion um mögliche gesundheitliche Risiken durch den Verzehr von Lebensmitteln, die Cassia-Zimt enthalten.

* Diese Stellungnahme ergänzt die Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006 vom 16. Juni 2006. Dem BfR liegen aufgrund eigener Untersuchungen neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bioverfügbarkeit von Cumarin aus der Lebensmittelmatrix Zimt vor. Weiterhin wurden von der Europäischen Kommission die zulässigen Höchstgehalte für Cumarin in verzehrfertigen Lebensmitteln neu festgelegt.

Mit dem vorliegenden Bericht werden die in der Zwischenzeit gewonnenen neuen Erkenntnisse dargestellt. Die unverändert gültigen Passagen zur Risikobewertung werden in diesem Bericht nur kurz zusammengefasst. Eine englischsprachige wissenschaftliche Publikation der BfR-Bewertung von Cumarin erfolgte 2010 (Abraham et al. 2010).

2 Ergebnis

An der grundsätzlichen Aussage der damaligen Bewertung des BfR in Bezug auf das Gefährdungspotenzial von Cumarin hat sich nichts geändert. Der „Tolerable Daily Intake“ (TDI) von 0,1 mg pro kg Körpergewicht ist weiterhin gültig. Verwendet wurden bei der Ableitung dieses Wertes Daten mit isoliertem Cumarin (tierexperimentelle Daten bzw. Humandaten aus der Anwendung als Arzneimittel). Zur Klärung der in diesem Zusammenhang aufgeworfenen Frage, ob denn die mögliche Wirkung von Cumarin in der Pflanzenmatrix vergleichbar ist mit der von isoliertem Cumarin, wurde vom BfR eine Bioverfügbarkeitsstudie mit 24 Probanden durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass Cumarin auch aus der Pflanzenmatrix Zimt gut bioverfügbar ist. Daher spricht nichts dagegen, bei der Risikobewertung von Cumarin in zimthaltigen Lebensmitteln wie bisher den aus Daten mit isoliertem Cumarin abgeleiteten TDI-Wert heranzuziehen.

Das BfR hatte noch in der Weihnachtszeit 2006 eine repräsentative Telefonumfrage zum Verzehr von weihnachtlichen Lebensmitteln bei Erwachsenen initiiert. Die Ergebnisse der Abschätzungen zeigten, dass Vielverzehrer bei Annahme des durchschnittlichen Cumarin-gehalts in Cassia-Zimt von 3000 mg pro kg bereits durch diesen Verzehr den TDI-Wert erreichen können. Allerdings wurden in der Folgezeit zahlreiche Rezepturen umgestellt, um den noch geltenden Cumarinhöchstgehalt von 2 mg pro kg einzuhalten. Mit typischen Rezepturen beispielsweise für Zimtsterne (ca. 1 % Zimt) war eine Einhaltung des genannten Wertes bei Verwendung von Cassia-Zimt nicht möglich. 2008 wurde das neue europäische Aromenrecht (Verordnung (EG) Nr. 1334/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008) beschlossen, in dem ebenfalls Höchstgehalte für Cumarin festgesetzt wurden, für deren Fortbestand sich auch das BfR eingesetzt hatte. Allerdings hat sich gegenüber der alten Verordnung das grundsätzliche Konzept verändert: Höchstgehalte für Cumarin gelten nicht mehr allgemein, sondern nur für bestimmte zimthaltige Lebensmittel (z.B. 50 mg pro kg für Zimtsterne). Diese Höchstgehalte sind seit Januar 2011 gültig. Messdaten zu Cumarin aus der letzten Weihnachtssaison liegen dem BfR nicht vor. Es ist nicht bekannt, in welchem Maße Rezepturen erneut geändert wurden. Eine Schätzung der Cumarinexposition durch den Verzehr weihnachtlicher Lebensmittel ist somit derzeit nicht möglich.

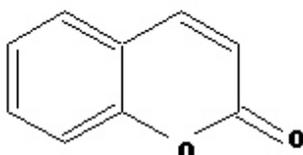
Unverändert gibt es keine Cumarinhöchstgehalte für Zimtstangen und Zimtpulver als Gewürz zur Verwendung im Haushalt. Vielverzehrer können bei typischen Gehalten von Cumarin in Cassia-Zimt leicht den TDI-Wert erreichen oder überschreiten. Das BfR empfiehlt daher Konsumenten, die viel Zimt im Haushalt verzehren, auf den cumarinarmen Ceylon-Zimt auszuweichen. Eine verpflichtende Kennzeichnung der Herkunft von Zimtpulver auf der Verpackung wurde bisher nicht erreicht, wäre aber weiterhin wünschenswert.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Chemisch handelt es sich bei Cumarin um 1-Benzopyran-2-on (CAS-Nummer: 91-64-5).



Die Substanz ist kaum wasser-, aber leicht alkohollöslich, und zeichnet sich sensorisch durch einen angenehm würzigen Geruch nach frischem Heu, Waldmeister oder Vanille aus. Neben Safrol, Menthol, Estragol u.a. zählt Cumarin zu der vom *Council of Europe* als „active principles“ bezeichneten Gruppe von Inhaltsstoffen bestimmter Gewürze und Kräuter. Sie wirken in Lebensmitteln teilweise ausgeprägt aromatisierend, sind jedoch toxikologisch relevant.

Cumarin wurde im Jahr 1822 aus Tonka-Bohnen isoliert und gereinigt. Erstmals im Jahr 1868 wurde die Substanz synthetisiert und ab dem Jahr 1876 als Aromastoff vermarktet. Nach tierexperimentellen Befunden einer hepatotoxischen Wirkung wurde 1954 zunächst in den USA der Zusatz von synthetischem Cumarin zur Aromatisierung von Lebensmitteln verboten. Die heutige Weltproduktion liegt bei 2000 t jährlich zum Einsatz als Duftstoff in kosmetischen Produkten (Floc'h et al. 2002). Darüber hinaus wird Cumarin als Medikament eingesetzt zur Behandlung insbesondere von Stauungsfolgen durch venöse (chronische venöse Insuffizienz) und lymphatische (Lymphödem) Abflussstörungen (zusammen mit Troxerutin, die Tagesdosis entspricht 90 mg Cumarin).

Cumarin darf nicht verwechselt werden mit so genannten Cumarin-Derivaten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin), die sich aus der Grundsubstanz ableiten und als Vitamin-K-Antagonisten breite Anwendung zur Hemmung der Blutgerinnung durch Verminderung der Thromboplastinzeit (Quickwert) finden. Cumarin selbst hat diese Wirkung nicht.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Zahlreiche Reviews und Stellungnahmen wissenschaftlicher Gremien haben sich mit dem Gefährdungspotenzial von Cumarin beschäftigt (Lake 1999, EFSA 2004, SCF 1994 und 1999). Bedeutend in Hinblick auf die Risikobewertung und Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind dabei seine hepatotoxischen und kanzerogenen Eigenschaften.

3.1.2.1. Kanzerogene Eigenschaften

Die kanzerogenen Eigenschaften von Cumarin im Tierversuch sind seit den 1970er Jahren bekannt und haben seitdem zu anhaltenden Diskussionen über die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen und über den zugrundeliegenden Wirkmechanismus geführt. In den Stellungnahmen des SCF von 1994 und 1999 war davon ausgegangen worden, dass ein genotoxischer Mechanismus nicht ausgeschlossen werden kann. Entsprechend wurden strenge Höchstmengen in Lebensmitteln empfohlen und weitere Untersuchungen zur Klärung gefordert. Das AFC-Panel der EFSA gelangte in seiner Stellungnahme vom 06.10.2004

zu der Auffassung, dass neu vorgelegte Daten zur DNA-Addukt-Bildung von Cumarin in Leber und Niere von Ratten die Annahme einer nicht-gentoxischen Wirkungsweise der Tumor-Induktion unterstützen.

3.1.2.2. Hepatotoxische Eigenschaften

Mitte des vorherigen Jahrhunderts wurden die hepatotoxischen Eigenschaften von Cumarin im Tierexperiment entdeckt (ausführliche Darstellung z.B. in Lake 1999, EFSA 2004). Dies führte, zunächst 1954 in den USA, zu einem Verbot des Zusatzes von synthetischem Cumarin bei der Lebensmittel-Produktion. Jedoch wurde die Substanz ab den 1980er Jahren in verschiedenen Ländern als Arzneimittel u.a. zur Behandlung von Ödemen durch venöse (chronische venöse Insuffizienz) und lymphatische (Lymphödem) Abflussstörungen zugelassen. Bei behandelten Patienten fanden sich ebenfalls Zeichen der Hepatotoxizität, die von erhöhten Serum-Transaminasen bis zum Leberversagen gehen konnten (z.B. WHO 1995, Andrejak et al. 1998). Diese Wirkung war innerhalb von Wochen bis maximal 6 Monate nach Therapie-Beginn erstmals zu beobachten. Diese Erkenntnisse führten in den 1990er Jahren in mehreren Ländern (Australien, Belgien, Frankreich und Kanada) dazu, die Präparate vom Markt zu nehmen.

Kontrollierte klinische Studien zeigten, dass nur ein relativ kleiner Anteil von Personen empfindlich für diese Cumarinwirkung ist. So berichtete Loprinzi et al. (1999) über die Ergebnisse einer Placebo kontrollierten Studie, in der 6 % der Patientinnen serologisch auffällige Transaminasen entwickelten ($p < 0,006$ im Vergleich zur Placebophase). In einer jüngeren deutschen Studie (Burian et al. 2003, Schmeck-Lindenau et al. 2003, Vanscheidt et al. 2002) fanden sich bei 9 der 114 behandelten Patienten (7,9 %) erhöhte Transaminasen im Serum, die von den Autoren jedoch nur teilweise als kausal durch das Medikament bedingt interpretiert wurden. Die Therapie wurde über 16 Wochen mit 5 Blutuntersuchungen während dieser Zeit durchgeführt. Bezüglich der Erfassbarkeit von Transaminasenerhöhungen ist zu beachten, dass diese in klinischen Studien von der Häufigkeit der durchgeführten Blutentnahmen abhängt.

In den publizierten klinischen Studien gelang keine Identifikation von Risiko-Faktoren für den hepatotoxischen Effekt. Häufig wird die individuelle Reaktionsbereitschaft daher auch als „idiosynkratisch“ bezeichnet. Allerdings handelt es sich hierbei meistens um sehr seltene Reaktionen (z.B. 1:10000), während die hepatotoxischen Reaktionen auf Cumarin im einstelligen Prozentbereich liegen. Ausführlich wurden auch mögliche Stoffwechselanomalien diskutiert, insbesondere eine eingeschränkte 7-Hydroxylierungs-Kapazität aufgrund eines Polymorphismus im CYP2A6-System. In der zitierten jüngeren deutschen Untersuchung konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden (Burian et al. 2003). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass eventuell Leber-Vorerkrankungen wie Hepatitis das Risiko einer hepatotoxischen Reaktion auf Cumarin erhöhen können (Schmeck-Lindenau et al. 2003). Gegenwärtig ist die Ursache für die Lebertoxizität beim Menschen ungeklärt.

3.1.2.3 Quantifizierung des Gefährdungspotenzials von Cumarin

Wissenschaftliche Gremien haben sich in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt mit der gesundheitlichen Bewertung von Cumarin beschäftigt. Auf europäischer Ebene existieren ausführliche Stellungnahmen des SCF von 1994 und 1999, die vom AFC-Panel der EFSA 2004 aufgrund neuer Daten zum möglichen gentoxischen Wirkungsmechanismus der Kanzerogenität von Cumarin überarbeitet wurden (die letztgenannte Stellungnahme enthält die beiden SCF-Berichte als Annex). Das AFC-Panel kam in seiner Neubewertung 2004 zu dem

Schluss, dass Cumarin in vivo nicht kovalent an die DNA von Zielorganen bindet und diese Daten einen nicht-gentoxischen Wirkungsmechanismus der Tumorinduktion unterstützen. Es wurde daher eine Schwellenwert-basierte Bewertung mit Ableitbarkeit eines NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) angenommen. Nach Auswertung der vorliegenden oralen tierexperimentellen Studien für subakute und chronische Toxizität wurde die Hepatotoxizität bei Hunden (Hagan et al. 1967) als empfindlichste Wirkung identifiziert und zur Grundlage der Ableitung eines NOAEL-Wertes von 10 mg pro kg Körpergewicht täglich gemacht. Durch Anwendung eines Interspeziesfaktors von 10 und eines Intraspeziesfaktors von ebenfalls 10 wurde ein TDI-Wert von 0,1 mg pro kg Körpergewicht abgeleitet.

Das BfR hatte in seiner Stellungnahme 2006 die Erfahrungen des Einsatzes von Cumarin als Arzneimittel ins Zentrum der Bewertung des Gefährdungspotenzials gestellt (BfR 2006a, Abraham 2007, Abraham et al. 2010). Hierbei hatte sich gezeigt, dass ein relevanter Anteil behandelter Personen im einstelligen Prozent-Bereich betroffen ist. Die hepatotoxischen Symptome reichen von erhöhten Transaminasen im Serum über klinische Zeichen der Hepatitis bei höheren Dosierungen bis zum Leberversagen in seltenen Fällen. Im Jahr 1999 wurde im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn ein Sachverständigengutachten „zur Beurteilung von Cumarin in Arzneimitteln in Bezug auf lebertoxische Wirkung beim Menschen“ erstellt, das die dem Institut zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Fallberichte auswertete. Es lagen insgesamt 82 Fälle von möglicher cumarinassoziierter Leberschädigung auf Basis internationaler Meldungen vor, mit 7 Fällen von Leberversagen (Überleben der Patienten) und 7 Todesfällen. Für 51 Fälle gemeldeter Leberschäden in Zusammenhang mit der Einnahme von cumarinhaltigen Arzneimitteln konnte eine orale Dosisklassifikation vorgenommen werden. Die häufigste Dosierung entsprach dabei der für die Hauptindikation „Lymphgefäß- und Venenleiden“ vorgesehenen Tagesdosis von 90 mg Cumarin. Bei den niedrigsten Dosen (25 bzw. 30 mg täglich, vermutlich wesentlich seltener als die Standard-Dosis verordnet) traten noch 10 % der Fälle auf, eine klare Dosis-Toxizitäts-Beziehung war wie in anderen Studien nicht erkennbar. Die Autoren des Gutachtens kamen zu dem Schluss, dass für eine Tagesdosis von 25 mg Cumarin eine Leberschädigung für einen Teil der Bevölkerung nicht ausgeschlossen werden kann. Somit kann bei dieser Dosis nicht von einem NOAEL beim Menschen ausgegangen werden. Hierbei ist noch nicht berücksichtigt, dass Cumarin überwiegend in Co-Medikation mit Troxerutin gegeben wird, welches möglicherweise einen hepatoprotektiven Effekt hat. Alleinige Applikation von Cumarin würde zu einer vergleichsweise stärkeren hepatotoxischen Wirkung führen. Entsprechende Studienergebnisse bei isolierter perfundierter Rattenleber wurden 2005 publiziert (Adam et al. 2005).

Vom BfR wurde ein Faktor von 5 als adäquat angesehen, um eine mit hoher Sicherheit nicht mehr lebertoxische Tagesdosis von 5 mg Cumarin abzuleiten. Bei der Wahl dieses Faktors wurde berücksichtigt, dass genauere Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus bei empfindlichen Personen nicht vorliegen. Da diese Personengruppe bereits als sensibelste Untergruppe der Bevölkerung in Bezug auf den betrachteten Effekt anzusehen ist, wurde auf die zusätzliche Anwendung eines Intraspezies-Faktors verzichtet. Aus der abgeleiteten unbedenklichen Tagesdosis von 5 mg Cumarin errechnet sich ein TDI im Bereich des EFSA-Wertes von 0,1 mg pro kg Körpergewicht täglich, wenn ein Erwachsenen-Gewicht von 60 kg zugrunde gelegt wird.

Im Jahr 2010 wurde vom „Norwegian Scientific Committee for Food Safety“ ebenfalls eine gesundheitliche Bewertung von Cumarin vorgenommen. Das Komitee nutzte die tierexperimentellen Ratten-Daten der Langzeitstudie des „National Toxicology Program“ (NTP) der USA. Der Anstieg des relativen Lebergewichts bei den weiblichen Tieren wurde als kritischer Effekt angesehen und die Daten mit einer Benchmark-Software ausgewertet. Als BMDL₀₅

(untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervall der Benchmarkdosis, bei der gegenüber Kontrolltieren ein 5 %-iger Effekt zu beobachten war) wurde eine tägliche Dosis von 7 mg pro kg Körpergewicht ermittelt und als Ausgangswert für die weitere Ableitung benutzt. Unter Verwendung der gleichen Sicherheitsfaktoren wie bei EFSA (2004) ergab sich ein TDI-Wert von 0,07 mg pro kg Körpergewicht (Norwegian Scientific Committee for Food Safety 2010). Dieser Wert ist nur unwesentlich niedriger als der von EFSA (2004) und BfR (2006) abgeleitete TDI-Wert.

Als Folge der öffentlichen Diskussionen um Zimt und Cumarin und mit Blick auf die erwartete relativ hohe Exposition in der Weihnachtszeit durch den Verzehr von Gebäck mit Cassia-Zimt hatte sich die EFSA auf Anfrage der EU-Kommission mit der Frage des gesundheitlichen Risikos bei zeitweiser Überschreitung des TDI-Wertes zu beschäftigen. Die EFSA kam zu dem Schluss, dass eine Überschreitung des TDI-Wertes um das Dreifache für ein bis zwei Wochen als unbedenklich anzusehen ist (EFSA 2008).

3.1.3 Exposition

3.1.3.1 Orale Exposition

Cumarin ist ein sekundärer Inhaltsstoff in vielen Pflanzen. Lange bekannt sind die sehr hohen Konzentrationen (1-3 %, selten bis zu 10 %) in der Tonka-Bohne (*Dipteryx odorata*, spanisch cumarú), aus der Cumarin im 19. Jahrhundert erstmals isoliert wurde. Therapeutisch genutzt wird auch der relativ hohe Gehalt in Steinklee Kraut. Mit einer sehr empfindlichen Methode analysierte Rychlik (2008) verschiedene Gewürze, Obst und Gemüse bzw. deren essentielle Öle. Oft wurden nur sehr niedrige Gehalte unterhalb 1 mg pro kg gefunden. Oberhalb dieses Wertes lagen die Konzentrationen in Zitronenöl (3,86 mg pro kg), Kamillenöl (3,23 mg pro kg), Lavendelöl (124 mg pro kg), Kleesamen (37 mg pro kg) und Waldmeister (203 mg pro kg). Von diesen Pflanzen bzw. Pflanzenbestandteilen ist hinsichtlich der möglichen Cumarinexposition bei den allgemeinen Ernährungsgewohnheiten in Deutschland nur Waldmeister relevant, der in Deutschland eine Tradition zum Aromatisieren der Maibowle hat. Seine Verwendung war wegen des Cumarin Gehalts in der Vergangenheit unterschiedlichen Restriktionen unterworfen.

Darüber hinaus ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand für die Exposition nur (Cassia-)Zimt relevant, bedingt durch seine besonders hohen Gehalte an Cumarin.

3.1.3.1.1 Cumaringehalt in Zimt und zimthaltigen Lebensmitteln

Der Cumaringehalt von verschiedenen Teilen des Zimt-Baumes ist sehr unterschiedlich. Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen Gehalten in Rinde, Blättern und Wurzeln sowie in den daraus gewonnenen ätherischen Ölen. Bezüglich der Verwendung als Gewürz ist die innere Rinde des Baumes wesentlich, die getrocknet als Stangen und gemahlen als Zimtpulver seit Jahrhunderten verwendet wird. Dabei ist grob zu unterscheiden zwischen Ceylon-Zimt (auch: true cinnamon, Kaneel-Zimt; aus *Cinnamomum verum*), der feiner und teurer ist im Vergleich zu so genannten Cassia-Arten (z.B. China-Zimt, Padang-Zimt; aus *Cinnamomum cassia*). Beide lassen sich aufgrund unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung unterscheiden. Die Cumaringehalte in Rinde von Cassia-Zimt sind wie allgemein bei Inhaltsstoffen von Pflanzen sehr variabel und abhängig z.B. von der jeweiligen Unterart oder den klimatischen Bedingungen. Bei der Untersuchung von insgesamt 44 Cassiaproben aus verschiedenen asiatischen Ländern fanden He et al. (2005) in 10 Proben Gehalte über 1000 mg pro kg, maximal wurden 12200 mg (12,2 g) pro kg gemessen. Miller et al. (1995) fanden Cumaringehalte von unter der Nachweisgrenze bis 190 mg pro kg in Ceylon-Zimt und zwischen 700 und 12200 mg pro kg in Cassia-Zimt.

Das BfR hat zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren eigene Cumarinanalysen von Zimt durchgeführt (Wöhrlin et al. 2010). In Ceylon-Zimt wurden niedrige Gehalte bis maximal 297 mg pro kg gefunden. Zunächst überraschend fand sich bei Cassia-Zimt in Stangen eine große Variation der Cumaringehalte von unterhalb des Messbereichs bis maximal 9900 mg pro kg (n=29, Mittelwert 3250 mg pro kg), während in Pulver die Variation deutlich niedriger lag mit Werten zwischen 1740 und 7670 mg pro kg (n=40, Mittelwert 4020 mg pro kg). Die hohe Variation bei der Cassiarinde fand sich auch bei den untersuchten einzelnen Stangen von zwei Packungen und bei einzelnen Rindenproben eines Cassiabaums aus Indonesien. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Variation des Cumaringehalts in der Cassiarinde gewöhnlich hoch ist und sich sogar in der Rinde einzelner Bäume findet. Durch das Mahlen nivellieren sich die Gehalte stark, sodass in Cassia-Pulver eine deutlich geringere Variation zu finden ist mit Cumarinmittelwerten um 3000 mg pro kg. Bei den von den Laboren der Bundesländer 2006/2007 untersuchten Zimtproben fand sich ein Mittelwert von 2680 mg pro kg (n=170), überwiegend dürfte es sich dabei um Cassia-Zimt handeln (Abraham et al. 2010).

In zimthaltigen Lebensmitteln wurden 2006/2007 fast ausschließlich Gehalte von Cumarin gemessen, die der Rezeptur (Zimtanteil) bei Verwendung von Cassia-Zimt entsprachen. So war für Zimtsterne mit einer Rezeptur mit ca. 1 % Zimt bei einem Cumaringehalt von 3000 mg pro kg ein Gehalt im Zimstern von ca. 30 mg pro kg zu erwarten. Durch das Backen wird Cumarin nicht zerstört. Tatsächlich wurden von den Laboren der Bundesländer Cumaringehalte mit einem Mittelwert von 37,7 mg pro kg (n=218, maximal 113,3 mg pro kg Zimtsterne: Abraham et al. 2010) festgestellt. Entsprechend deren geringerem Zimt-Anteil in der Rezeptur wurden geringere Cumarinmittelwerte in anderem Weihnachtsgebäck gemessen (z.B. 16,2 mg pro kg für Spekulatius, 10,3 mg pro kg für Lebkuchen: Abraham et al. 2010). Die Teilergebnisse eines Landeslabors wurden von Sproll et al. (2008) veröffentlicht.

Nach der öffentlichen Debatte in der Weihnachtssaison 2006/2007, in der das bereits produzierte Weihnachtsgebäck trotz Überschreitung des damaligen Höchstgehalts von 2 mg pro kg bei gleichzeitig veröffentlichten einschränkenden Verzehrsempfehlungen verkauft werden durfte, wurden in der nachfolgenden Saison der genannte Höchstgehalt durch Rezepturänderungen weitgehend eingehalten. Mit der neuen Verordnung (EG) Nr. 1334/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 wurden neue Höchstgehalte für Cumarin in zimthaltigen Lebensmitteln eingeführt, die im Januar 2011 gültig geworden

sind (z.B. 50 mg pro kg für Zimtsterne, siehe 3.2). Dem BfR liegen bisher keine Analysendaten der Lebensmittelüberwachung aus der letzten Saison vor; inwieweit einzelne Lebensmittelproduzenten die neuen Höchstgehalte ausschöpfen, ist daher derzeit nicht bekannt.

3.1.3.1.2 Abschätzung der oralen Cumarinexposition

Es ist davon auszugehen, dass die orale Exposition im Wesentlichen durch den Verzehr von Cassia-Zimt bestimmt wird (im verzehrfertigen Lebensmittel oder durch den Verzehr als Gewürz). Eine verlässliche Abschätzung dieser Exposition ist aus mehreren Gründen schwierig. So liegen kaum verlässliche Daten über Rezepturen (Anteil Zimt) und die verwendete Zimtart vor. Die Gehaltsbestimmungen von Cumarin in weihnachtlichem Gebäck aus dem Jahren 2006/2007 spiegeln nicht die aktuellen Gehalte wider (siehe vorangehendes Kapitel). Über die Verwendung von Zimt im Haushalt liegen kaum Daten vor. Prinzipiell stößt man hier wie bei allen Gewürzen an Grenzen, da wegen des geringen Gewichts der für eine Mahlzeit verwendeten Menge eine Befragung von Konsumenten kaum sinnvoll ist und bei Verzehrstudien sehr genaue Waagen verwendet werden müssten. Ein grober Anhalt für die Höhe der oralen Cumarinexposition ergibt sich aus den folgenden Untersuchungen:

- Ein wichtiger Teil der Expositionsbeurteilung ist die Quantifizierung des Konsums zimthaltiger Lebensmittel, die vorwiegend in der Weihnachtszeit verzehrt werden, wie Lebkuchen, Zimtsterne oder Selbstgebackenes mit Zimt. Da das betreffende Saisongebäck ab Anfang September im Handel erhältlich ist, ist davon auszugehen, dass es besonders im letzten Quartal des Jahres verzehrt wird. Um den zu vermutenden Spitzenverzehr kurz vor Weihnachten zu quantifizieren, hat das BfR Mitte Dezember 2006 eine repräsentative telefonische Befragung der Bevölkerung zum Konsum weihnachtlicher Lebensmittel mit Zimt durchführen lassen. Dafür wurden deutschlandweit 1012 Personen im Alter ab 14 Jahren in deutschsprachigen Privathaushalten anhand eines standardisierten Fragebogens interviewt. Es wurde nach den Verzehrsgewohnheiten von neun verschiedenen saisonalen Lebensmitteln gefragt. Die Ergebnisse liefern zum einen Aussagen zur Verzehrshäufigkeit und -menge der einzelnen Nahrungsmittel und erlauben zusätzlich eine Abschätzung der Gesamtmenge des verzehrten Zimts aus weihnachtlichen Lebensmitteln während einer Adventswoche. Die Auswertung der Daten führte zu der Abschätzung, dass im Mittel ca. 1,8 g Zimt pro Woche aus weihnachtlichen Lebensmitteln verzehrt wurden. Hierbei zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit: in der Gruppe der unter 25-Jährigen wurde in der Woche durchschnittlich ca. 2,8 g weihnachtlicher Zimt verzehrt, in der Gruppe der 35- bis 54-Jährigen durchschnittlich ca. 1,7 g, und in der Gruppe der über 75-Jährigen durchschnittlich nur ca. 1,0 g. Der gesamte Zimtverzehr aus diesen Lebensmitteln entspricht durchschnittlich ca. 7,5 g Zimt pro Person im Monat Dezember. Diese Zahl ist kompatibel mit dem von der Lebensmittel-Industrie damals angegeben durchschnittlichen Jahresverbrauch in Deutschland von 34 g (auf alle Einwohner bezogen). Wie zu erwarten ist der Verzehr von Zimt jedoch sehr ungleich verteilt. So verzehrten 15 % der Befragten 50 % der gesamten weihnachtlichen Zimtmenge. Der maximale Verzehr wurde mit 15,8 g Zimt pro Woche (durchschnittlich 2,3 g pro Tag) abgeschätzt, die 99. Perzentile mit 9,2 g Zimt pro Woche (durchschnittlich 1,3 g pro Tag), und die 97,5-te Perzentile mit 7,2 g Zimt pro Woche (durchschnittlich 1,0 g pro Tag) (BfR 2007a, Abraham et al. 2010). Ein Verzehr von 2 g Cassia-Zimt täglich (14 g pro Woche) mit einem Cumarin Gehalt von 3000 mg pro kg bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 kg entspricht der Ausschöpfung des TDI-Wertes von 0,1 mg pro kg Körpergewicht. Nach Pressemeldungen im Herbst 2011 hat der Zimtimport nach Deutschland in den letzten Jahren weiter zugenommen

(2007: knapp 3000 Tonnen, 2009: über 3100 Tonnen, 2010: gut 3600 Tonnen; Meldung des Südkurier vom 24.11.2011).

- Zur Abschätzung der Exposition von Kleinkindern wurden Daten der VELS-Studie ausgewertet (VELS: **V**erzehrsstudie zur **E**rmittlung der **L**ebensmittelaufnahme von **S**äuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln, Durchführung: Universität Paderborn in den Jahren 2001/2002, Verzehrsdaten von 816 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 6 Monaten bis zu 5 Jahren, Banasiak et al. 2005). Die Studie ermöglicht aufgrund ihres Designs keine Betrachtung eines längeren Zeitraums im Bereich von mehreren Wochen, wie es für die Expositionsschätzung von Zimt hinsichtlich einer möglichen Hepatotoxizität von Cumarin wünschenswert wäre. Eine speziell auf Zimt ausgerichtete Zusatzauswertung der Daten zeigte, dass die höchsten Zimt-Expositionen an Einzeltagen durch den Verzehr von Zucker/Zimt-Mischungen zustande kommen, die zu verschiedenen Mahlzeiten gereicht werden (Milchreis, Griesbrei, Pfannkuchen, Waffeln u.ä.). Exakte Angaben über die verzehrten Zimtmengen konnten jedoch nicht in allen Fällen ermittelt werden (BfR 2007a). Als Worst-Case-Annahme für ein Kleinkind mit einem Körpergewicht von 15 kg erscheint der Verzehr einer Hauptmahlzeit Milchreis mit Zucker und Zimt zweimal pro Woche, jeweils mit 1 g Zimt, gerechtfertigt. Dabei ergibt sich eine durchschnittliche tägliche Exposition von 0,29 g Zimt, entsprechend einer Cumarinexposition von 0,86 mg bzw. von 0,057 mg pro kg Körpergewicht (bei Cassia-Zimt mit einem Cumarin Gehalt von 3000 mg pro kg Zimt). Zu deutlich höheren Worst-Case-Abschätzungen bei Kleinkindern kam das Norwegian Scientific Committee for Food Safety (2010). Möglicherweise sind die Verzehrsgewohnheiten in Norwegen in Bezug auf Zimt extrem, belastbare Expositionsdaten lagen dem Komitee jedoch ebenfalls nicht vor.

3.1.3.1.3 Orale Bioverfügbarkeit von Cumarin bei dem Verzehr zimthaltiger Lebensmittel

Im Rahmen der Diskussion um Cumarin und Zimt 2006 wurde auch die Frage aufgeworfen, ob denn Cumarin, eingebunden in die Pflanzenmatrix der Zimtrinde, in gleicher Weise bioverfügbar ist wie isoliertes Cumarin, wie es in tierexperimentellen Studien und im Arzneimittelbereich verwendet wird. Diese grundsätzliche Frage betrifft alle natürlichen, in eine komplexe Lebensmittelmatrix eingebundenen Inhaltsstoffe, ein hieraus möglicherweise resultierender Effekt wird als „Matrixeffekt“ bezeichnet. Die DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) hat sich 2006 allgemein mit dem Matrixeffekt beschäftigt und die Faktoren beschrieben, die zu einer gegenüber der Applikation der isolierten Substanz veränderten Wirkung führen können. Solche Wechselwirkungen zwischen Stoffen können z.B. zu verminderter Bioverfügbarkeit und verminderter Wirkung führen. Ebenso kann aber in bestimmten Fällen die Bioverfügbarkeit gefördert und die Wirkung gesteigert werden. Voraussagen sind nur schwer möglich und ein Einfluss der jeweiligen Lebensmittelmatrix sollte deshalb im Einzelfall durch entsprechende Untersuchungen abgeklärt werden (SKLM 2006).

Das BfR hat daher zur Klärung der Frage der Bioverfügbarkeit von Cumarin in Zimt eine Humanstudie mit 24 Probanden durchgeführt, die im Abstand von ca. einer Woche die folgenden vier Studienapplikationen erhielten: jeweils 12 mg Cumarin als isolierte Substanz (in einer Kapsel), als Zimt (in Kapseln), als selbsthergestellter Zimt-Tee und als Zimt mit Milchreis (sogenanntes Cross-Over-Design zur Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit). Als Untersuchungsparameter wurde der Hauptmetabolit 7-Hydroxycumarin im Plasma und im Urin in den ersten 8 Stunden nach Applikation bestimmt. Die Ergebnisse zeigten für Zimt in Kapseln und Zimt mit Milchreis vergleichbare Ergebnisse, wobei im Vergleich zum Cumarin

in der Kapsel die resorbierten Mengen etwas niedriger lagen (im Mittel 10,8 % geringer bei Zimtkapseln, 12,9 % bei Zimt-Milchreis), während sich die Spitzenkonzentrationen kaum unterschieden. Beim Zimttee zeigte sich im Vergleich zum Cumarin in der Kapsel eine etwas höhere resorbierte Menge, jedoch waren die Spitzenkonzentrationen deutlich höher. Dies ist durch die unterschiedliche Galenik bedingt: Bei Applikation in einer Flüssigkeit erfolgen ein schneller Transport und eine schnelle Resorption (Abraham et al. 2011).

Ob die Spitzenkonzentration oder die aufgenommene Gesamtmenge bei Cumarin für die Wirkung entscheidend sind, ist derzeit nicht bekannt. Die Auswertung von tierexperimentellen Daten ergab deutliche Hinweise darauf, dass bei Ratten die Spitzenkonzentration der bestimmende kinetische Parameter ist (Mielke et al. 2011). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Mechanismen der Hepatotoxizität bei Mensch und Ratte unterschiedlich sind (Mensch: nur Untergruppe in der Bevölkerung empfindlich, Mechanismus unklar). Daher können die Ergebnisse der genannten Auswertung nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Sollte auch beim Menschen die Spitzenkonzentration der für die Wirkung maßgebliche Parameter sein, so wäre bei einer Cumarinexposition oberhalb des TDI-Wertes ein Zimttee möglicherweise als wirkungsrelevanter anzusehen im Vergleich z.B. zu Zimt-Milchreis oder Zimtgebäck.

Für zimthaltige feste Lebensmittel wie Zimtsterne ist im Vergleich zu isoliertem Cumarin in einer Kapsel oder Tablette nicht von unterschiedlichen Spitzenkonzentrationen auszugehen. Die insgesamt resorbierten Cumarinmengen waren bei den Zimtkapseln und dem Zimt-Milchreis zwar etwas geringer, diese Differenz von gut 10 % ist jedoch nicht wesentlich. Daher spricht nichts dagegen, bei der Risikobewertung von Cumarin in zimthaltigen Lebensmitteln wie bisher den aus Daten mit isoliertem Cumarin abgeleiteten TDI-Wert heranzuziehen.

3.1.3.1.4 Sonderbetrachtung: Cumarin als Medikament/“Nahrungsergänzungsmittel“

Eine spezielle Expositions-Situation entsteht darüber hinaus für Diabetiker, die Zimtkapseln zur Senkung ihres Blutzuckers einnehmen. Die entsprechende Vermarktung von Zimt als Nahrungsergänzungsmittel bzw. als Diätetisches Lebensmittel wurde in den letzten Jahren betrieben, nachdem in einer pakistanischen Studie u.a. ein Blutzucker- und Blutfettsenkender Effekt bei Typ-II-Diabetikern publiziert wurde (Khan et al. 2003). Die Patienten erhielten Cassia-Zimt bis zu 6 g täglich. Auch auf dem deutschen Markt befinden sich zahlreiche Produkte, die nicht auf wirkungsrelevante Inhaltsstoffe standardisiert sind (teils als verkapseltes Zimtpulver, teils als wässrige Zimt-Extrakte). Das BfR hatte in seinen Stellungnahmen (BfR 2006a, b) auf die Überschreitung des TDI-Wertes hingewiesen, wenn Cassia-Zimt in Dosierungen von mehreren Gramm täglich als Dauer-Anwendung verzehrt wird. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass weder die Wirksamkeit noch die Unbedenklichkeit von Zimtpräparaten nachgewiesen ist und eine Zulassung als Arzneimittel, entsprechend den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes, erfolgen sollte. Diese Position wird auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von der Deutschen Diabetes Gesellschaft geteilt (Ammon 2008). In den letzten Jahren sind weitere Studien zur möglichen blutzuckersenkenden Wirkung von Zimt durchgeführt worden, die widersprüchliche Ergebnisse gezeigt haben. Das BfR hat sich im Rahmen dieser Stellungnahme nicht erneut mit der aktuellen Erkenntnislage auf diesem Gebiet befasst.

3.1.3.2 Dermale Exposition

Neben der oralen Exposition kann die dermale Exposition nicht unberücksichtigt bleiben. Im Gegensatz zum Einsatz bei der Lebensmittel-Herstellung darf synthetisches Cumarin als Duftstoff in Kosmetika ohne Beschränkung eingesetzt werden. Nach EU-Verordnung der EG-

Kosmetik-Richtlinie 76/768/EWG über kosmetische Mittel (7. Änderungs-Richtlinie, veröffentlicht im Amtsblatt der EU vom 11.03.2003) muss Cumarin lediglich ab einer Konzentration von 0,001 % in „Leave-on“-Produkten und ab einer Konzentration von 0,01 % in „Rinse-off“-Produkten als Bestandteil deklariert werden. Das BfR hatte sich 2007 in einer separaten Stellungnahme intensiv mit der dermalen Aufnahme von Cumarin über Kosmetika beschäftigt (BfR 2007b).

Bei einer sich aus oraler und dermalen Exposition zusammensetzenden Gesamt-Exposition stellt die Addition beider Aufnahmemengen in Bezug auf die wirksam werdende Dosis eine Worst-Case-Annahme dar. Zu bedenken ist, dass Cumarin nach oraler Aufnahme zunächst in vergleichsweise hoher Konzentration die Leber als Organ des kritischen Effekts (Hepatitis) erreicht und dort zum ganz überwiegenden Teil metabolisiert wird (hoher First-Pass-Effekt, genauere Darstellung in Abraham et al. 2010). Nach dermalen Aufnahme dagegen findet zunächst eine Verteilung im venösen Blut statt, und nur ca. 25 % der dermal aufgenommenen Dosis erreichen bei der ersten Kreislaufpassage die Leber. Entsprechend sind bei gleicher Dosis die Spitzenspiegel in der Leber nach oraler Aufnahme deutlich höher als bei dermalen Aufnahme. Ein Effekt kann – vereinfacht dargestellt – entweder durch die Spitzenkonzentration oder die aufgenommene Gesamtdosis ausgelöst werden. Welcher Mechanismus bei der Cumarinwirkung auf die Leber relevant ist, ist derzeit nicht bekannt. Die Auswertung von experimentellen Nagetierdaten zur Cumarin-Lebertoxizität deutet darauf hin, dass der Spitzenspiegel der bestimmende Faktor ist (siehe oben, Mielke et al. 2011). Sollte dies auch für die sensitive Untergruppe in der Bevölkerung gelten, würde das Risiko bei einfacher Addition von oraler und dermalen Dosis überschätzt werden. Im Rahmen der Bioverfügbarkeitsstudie von Cumarin beim Menschen (Abraham et al. 2011) hat das BfR in einer zusätzlichen Untersuchung mit einem cumarinhaltigen Parfüm auch die Kinetik von Cumarin nach dermalen Aufnahme untersucht (Auswertung gegenwärtig noch nicht abgeschlossen).

3.1.4 Risikocharakterisierung

Die Erfahrungen aus der Anwendung von Cumarin als Medikament belegen, dass ein relevanter Anteil der Bevölkerung empfindlich für den lebertoxischen Effekt von Cumarin ist. Die Ursache hierfür ist unbekannt, und ein Test der Empfindlichkeit daher nicht möglich. Entsprechend sollte eine Exposition oberhalb des TDI-Wertes vermieden werden. Eine leichte Überschreitung für einen begrenzten Zeitraum von maximal ein bis zwei Wochen ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit unbedenklich (EFSA, 2008). Die Untersuchungen des BfR zur Bioverfügbarkeit von Cumarin aus Zimt und zimthaltigen Lebensmittel haben gezeigt, dass kein relevanter Unterschied zur Bioverfügbarkeit von isoliertem Cumarin z.B. in Tabletten besteht. Berichte über toxische Leberentzündungen nach starkem Verzehr von (Cassia-)Zimt liegen dem BfR bisher nicht vor, mit Ausnahme einer Verdachtsmeldung einer jungen Frau, die in den Wochen vor Auftreten der Erkrankung besonders viel Zimt verzehrt hatte (Abraham et al. 2010).

Bei der oralen Exposition ist insbesondere der Verzehr von Cassia-Zimt relevant. Für verzehrfertige Lebensmittel wurden in der Europäischen Union für zimthaltige Lebensmittel neue, toxikologisch begründete Höchstgehalte festgesetzt, die im Januar 2011 gültig geworden sind (siehe 3.2). In wie weit diese Höchstgehalte von der Industrie ausgeschöpft werden, ist derzeit nicht bekannt. Auch im Falle einer Ausschöpfung der Höchstgehalte sind Überschreitungen des TDI-Wertes nur möglich, wenn täglich sehr hohe Mengen verzehrt werden. Im Fall von Kleinkindern mit einem Körpergewicht von 15 kg wären dies bei Zimsternen 30 g täglich (ca. 6 kleine Zimsternen) und bei Lebkuchen 100 g täglich, wenn keine weitere Cumarinexposition aus anderen Quellen hinzukommt. Solch hohe tägliche Verzehrsmengen sind zwar nicht auszuschließen, jedoch als unwahrscheinlich anzusehen. Das BfR empfiehlt ge-

nerell im Sinne einer ausgeglichenen Ernährung, derart einseitigen Verzehr zu vermeiden. Bei Erwachsenen zeigen die Ergebnisse der Telefonbefragung im Auftrag des BfR aus dem Jahr 2006, dass Extremverzehrer bei Verwendung von Cassia-Zimt (mit mittleren Cumaringehalten) in den weihnachtlichen Lebensmitteln den TDI-Wert allein schon durch diese Quelle erreichen.

Die Verwendung von Zimt als Gewürz im Haushalt (z.B. für Milchreis mit Zucker und Zimt oder Weihnachtsgebäck) ist gesondert zu betrachten. Im Handel angeboten wird überwiegend der stärker cumarinhaltige Cassia-Zimt. Bei einem angenommenen durchschnittlichen Cumarin Gehalt von 3000 mg pro kg kann ein Erwachsener (Körpergewicht 60 kg) täglich 2 g Zimt und ein Kleinkind (Körpergewicht 15 kg) täglich 0,5 g Zimt verzehren, wenn keine zusätzliche orale oder dermale Exposition besteht. Für Konsumenten, die gerne viel Zimt verzehren, sind diese Mengen schnell erreicht. Zudem kann Cassia-Zimt auch deutlich höhere Cumarin Gehalte aufweisen (bis ca. 10000 mg pro kg); bei Kauf einer Packung mit solchen Gehalten kann es dabei für längere Zeit zu einer Überschreitung des TDI-Wertes kommen. Das BfR empfiehlt daher Konsumenten, die viel Zimt im Haushalt verzehren, auf den cumarinarmen Ceylon-Zimt auszuweichen. Eine verpflichtende Kennzeichnung der Herkunft von Zimtpulver auf der Verpackung wurde bisher nicht erreicht, wäre aber weiterhin wünschenswert.

3.2 Änderungen bei den gesetzlichen Cumarinhöchstgehalten in Lebensmitteln

In der Aromastoff-Direktive 88/388/EEC wurde 1988 ein allgemeiner Höchstgehalt von 2 mg pro kg festgelegt (mit abweichenden Regelungen für spezielle Lebensmittel: Kaugummi, Karamell-Konfekt, alkoholische Getränke). Dieser strenge Wert entsprechend der damaligen Nachweisgrenze basierte auf der Einschätzung von Cumarin als möglicherweise genotoxisch wirksames Kanzerogen. Nach der EFSA-Neubewertung von Cumarin im Jahr 2004 (kein genotoxischer Wirkmechanismus) war auf europäischer Ebene initiiert worden, Cumarin ganz aus dem in Planung befindlichen neuen Aromenrecht zu streichen, weil die EFSA bei ihrer Aufnahmeschätzung basierend auf den geltenden Höchstgehalten zu dem Schluss gekommen war, dass der TDI-Wert nicht überschritten wird. Dabei blieben jedoch die hohen Cumarin Gehalte in Cassia-Zimt und Cassia-Zimt-haltigen Lebensmitteln unberücksichtigt.

Das BfR hatte sich aufgrund seiner Risikobewertung 2006 (BfR 2006a) für das Beibehalten von Cumarinhöchstgehalten eingesetzt und neue, toxikologisch begründete Höchstgehalte für zimthaltige Lebensmittel vorgeschlagen (z.B. 20 mg pro kg für Zimtsterne, BfR 2007a). Umgesetzt wurden im neuen europäischen Aromenrecht (Verordnung (EG) Nr. 1334/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008) differenzierte Höchstgehalte für vier Lebensmittelkategorien:

- Traditionelle und/oder saisonale Backwaren, bei denen Zimt in der Kennzeichnung angegeben ist: 50 mg pro kg
- Frühstücksgetreideerzeugnisse, einschließlich Müsli: 20 mg pro kg
- Feine Backwaren außer traditionelle und/oder saisonale Backwaren, bei denen Zimt in der Kennzeichnung angegeben ist: 15 mg pro kg
- Dessertspeisen: 5 mg pro kg.

Diese Höchstgehalte sind (nach einer Übergangsfrist) im Januar 2011 gültig geworden. Höchstgehalte für Lebensmittel und Getränke allgemein, wie in der Aromastoff-Direktive 88/388/EEC festgeschrieben, sieht das neue europäische Aromenrecht entsprechend des grundsätzlich geänderten Konzepts nicht mehr vor. Wie zuvor gelten die Höchstmengen für „bestimmte Stoffe, die von Natur aus in Aromen und Lebensmittelzutaten mit Aromaeigen-

schaften vorkommen, in bestimmten zusammengesetzten Lebensmitteln, denen Aromen und/oder Lebensmittelzutaten mit Aromaeigenschaften zugesetzt worden sind“; die Reinsubstanz Cumarin darf wie bisher Lebensmitteln nicht zugesetzt werden.

Höchstgehalte für Cumarin in Zimt als Gewürz (Pulver oder Stangen) wurden im neuen europäischen Aromenrecht nicht festgelegt, da grundsätzlich keine Höchstgehalte für natürliche Inhaltsstoffe in Kräutern und Gewürzen festgelegt werden sollten. Das BfR hatte entsprechende Höchstgehalte empfohlen (BfR 2007a).

4 Referenzen

Abraham K. Zimt und Cumarin: eine Klarstellung aus wissenschaftlich-behördlicher Sicht.

Deutsche Lebensmittelrundschaue 2007, 103:480-487

www.bfr.bund.de/cm/343/zimt_und_cumarin_eine_klarstellung_aus_wissenschaftlich_berhoerdlicher_sicht.pdf

Abraham K, Pfister M, Wöhrlin F, Lampen A. Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2011, 55:644-653

Abraham K, Wöhrlin F, Lindtner O, Heinemeyer G, Lampen A. Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data. *Mol Nutr Food Res* 2010, 54:228-239

Adam BS, Pentz R, Siegers CP, Strubelt O, Tegtmeier M. Troxerutin protects the isolated perfused rat liver from a possible lipid peroxidation by coumarin. *Phytomedicine*. 2005 Jan;12(1-2):52-61

Ammon HPT. Zimt bei Typ-2-Diabetes: Diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008, 3: 296-300

Andrejak M, Gersberg M, Sgro C, Decocq G, Hamel JD, Morin M, Gras V. French pharmacovigilance survey evaluating the hepatic toxicity of coumarin. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 1998 Aug;7 Suppl 1:S45-50

Banasiak U, Hesecker H, Sieke C, Sommerfeld C, Vohmann C. Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 1:84-98

BfR 2006a. Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet.

Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 43/2006 vom 16.06.2006

www.bfr.bund.de/cm/343/verbraucher_die_viel_zimt_verzehren_sind_derzeit_zu_hoch_mit_cumarin_belastet.pdf

BfR 2006b. Hohe tägliche Aufnahmemengen von Zimt: Gesundheitsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden. Gesundheitliche Bewertung Nr. 044/2006 des BfR vom 18. August 2006

www.bfr.bund.de/cm/343/hohe_taeegliche_aufnahmemengen_von_zimt_gesundheitsrisiko_kann_nicht_ausgeschlossen_werden.pdf

BfR 2007a. BfR schlägt Cumarin-Höchstwerte für Lebensmittel vor. Stellungnahme Nr. 048/2007 des BfR vom 9. März 2007.

www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_schlaegt_cumarin_hoehstwerte_fuer_lebensmittel_vor.pdf

BfR 2007b. Kosmetika können wesentlich zur Gesamtaufnahme von Coumarin beitragen. Stellungnahme Nr. 49/2007 des BfR vom 01.07.2007

www.bfr.bund.de/cm/343/kosmetika_koennen_wesentlich_zur_gesamtaufnahme_von_cumarin_beitragen.pdf

Burian M, Freudenstein J, Tegtmeyer M, Naser-Hijazi B, Henneicke-von Zepelin HH, Legrum W. Single copy of variant CYP2A6 alleles does not confer susceptibility to liver dysfunction in patients treated with coumarin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;41(4):141-7

EFSA 2004, Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin; adopted on 6 October 2004, *EFSA J.* 2004, 104, 1-36. Enthält im Anhang auch die vorherigen Stellungnahmen des Scientific Committee on Food (SCF) von 1994 und 1999

EFSA 2008 Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the European Commission on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. *The EFSA Journal*, 2008, 793, 1-15

Floc'h F, Mauger F, Desmus JR, Gard A, Bagneris F, Cariton B. Coumarin in plants and fruits: implication in perfumery. *Perfumer Flavorist* 2002, 27: 332-36

Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, Jenner PM, Jones WI, Taylor JM, Long EL, Nelson AA, Brouwer JB. Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity. *Food Cosmet Toxicol.* 1967 Apr;5(2):141-57

He ZD, Qiao CF, Han QB, Cheng CL, Xu HX, Jiang RW, But PPH, Shaw PC. Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (*cortex cinnamoni*) by high pressure liquid chromatography. *J Agric Food Chem.* 2005; 53:2424-2428

Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 1999 Apr;37(4):423-5

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, Mowat RB, Michalak JC, Stella PJ, Levitt R, Tschetter LK, Windschitl H. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999 Feb 4;340(5):346-50

Mielke H, Abraham K, Götz M, Vieth B, Lampen A, Luch A, Gundert-Remy U (2011) Physiologically based toxicokinetic modelling as a tool to assess target organ toxicity in route to route extrapolation – the case of coumarin. *Toxicol Lett* 202:100-110

Miller KG, Poole CF, Chichila TMP. Solvent-assisted supercritical fluid extraction for the isolation of semivolatile flavor compounds from cinnamons of commerce and their separation by series-coupled column gas chromatography. *J High Resol Chromatogr* 1995. 18:461-471

Norwegian Scientific Committee for Food Safety 2010. Risk Assessment of coumarin intake in the Norwegian population. www.vkm.no/dav/271c242c20.pdf

Rychlik M. Quantification of free coumarin and its liberation from glucosylated precursors by stable isotope dilution assays based on liquid chromatography-tandem mass spectrometric detection. *J Agric Food Chem.* 2008, 56:796-801

Schmeck-Lindenau HJ, Naser-Hijazi B, Becker EW, Henneicke-von Zepelin HH, Schnitker J. Safety aspects of a coumarin-troloxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 May;41(5):193-9

SKLM. Natürliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe: Beurteilung der Toxizität einer Substanz bei isolierter Verabreichung im Vergleich zur Aufnahme als Bestandteil der Nahrung. Endfassung vom 13.03.2006
www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2006/sklm_natinh_060313.pdf

Sproll C, Ruge W, Andlauer C, Godelmann R, Lachenmeier DW. HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods. *Food Chem.* 2008, 109:462-469

Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, Ramelet AA, Partsch H, Diehm C, Schultz-Ehrenburg U, Spengel F, Wirsching M, Gotz V, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin HH. The efficacy and safety of a coumarin-/troloxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa.* 2002 Aug;31(3):185-90

WHO. Coumarin: a strong association with hepatotoxicity. *WHO Drug Information* 1995; 9:159

Wöhrlin F, Fry H, Abraham K, Preiß-Weigert A (2010) Quantification of flavoring constituents in cinnamon: high variation of coumarin in cassia bark from the German retail market and in authentic samples from Indonesia, *J Agric Food Chem* 58:105