

Titandioxid – es besteht noch Forschungsbedarf

Fragen und Antworten des BfR vom 22. Mai 2019

Titandioxid (TiO_2) ist als Lebensmittelzusatzstoff E 171 zugelassen und kann als weißes Farbpigment unter anderem in Süßwaren und Überzügen, z. B. in Dragees und Kaugummi, zum Einsatz kommen. Unter der Bezeichnung CI 77891 ist der Stoff auch in Kosmetikprodukten wie z. B. Zahnpasta oder als Nanopartikel in Sonnencreme enthalten. Der Großteil des hergestellten Titandioxids wird jedoch in technischen Anwendungsgebieten, wie bei der Herstellung von Farben, Lacken, Papier und Kunststoffen, verwendet.

Derzeit diskutieren Forschung und Öffentlichkeit über mögliche gesundheitliche Risiken, die durch die Aufnahme von Titandioxid entstehen können. Hintergrund sind mehrere neue Studien, die noch ausstehende Entscheidung zur Einstufung von Titandioxid als Gefahrstoff auf der Basis eines Vorschlags der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) sowie die kürzlich in Frankreich bekanntgegebene Verordnung, nach der das Inverkehrbringen von Lebensmitteln, die den Lebensmittelzusatzstoff E 171 enthalten, in Frankreich ab 2020 für ein Jahr auszusetzen ist.

Die Expertinnen und Experten unterscheiden zwischen der oralen (durch Verzehr), dermalen (über die Haut) und inhalativen (durch Einatmen) Aufnahme. Hinsichtlich der inhalativen Aufnahme hat der Risikoausschuss (RAC) der ECHA vorgeschlagen, Titandioxid nach den Kriterien der CLP-Verordnung als Gefahrstoff mit dem Hinweis „vermutlich krebserzeugend bei Inhalation“ einzustufen. Bei der oralen Aufnahme von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff gilt derzeit laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), dass die verfügbaren Daten keine Hinweise auf Gesundheitsbedenken für Verbraucherinnen und Verbraucher geben. Eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI) lässt sich derzeit jedoch für den Zusatzstoff nicht ableiten, da insbesondere die Daten zur Reproduktionstoxizität nicht ausreichend bzw. adäquat sind.

Die französische Agentur für Lebensmittelsicherheit, Umwelt- und Arbeitsschutz (ANSES) kam im April 2019 zu dem Schluss, dass es an wissenschaftlichen Daten mangelt, um die Unsicherheiten in Bezug auf die gesundheitliche Unbedenklichkeit des Zusatzstoffs E 171 zu beseitigen. Die ANSES bekräftigte in ihren Empfehlungen, Daten zur Charakterisierung der verschiedenen physikalisch-chemischen Formen von E 171 und zusätzliche toxikologische Daten über die möglichen Auswirkungen ihrer Aufnahme zu fordern. Die EFSA kam im Mai 2019 zu dem Schluss, dass die ANSES-Stellungnahme keine wesentlichen neuen Erkenntnisse enthält, die die bisherige Einschätzung der EFSA zur Verwendung von Titandioxid (E 171) als Lebensmittelzusatzstoff in Frage stellen (EFSA, 2019).

Das französische Umwelt- sowie das Wirtschaftsministerium haben im April 2019 angekündigt, dass Lebensmittel, die den Zusatzstoff E 171 enthalten, ab 2020 in Frankreich für den Zeitraum von einem Jahr nicht mehr in Verkehr gebracht werden dürfen.

Die EFSA und das BfR werden sich weiterhin wissenschaftlich mit Titandioxid befassen. Insbesondere werden noch Daten zur Reproduktionstoxizität zu prüfen sein, die nach den Empfehlungen der EFSA derzeit in einer neuen Studie erhoben werden. Das BfR hat häufig gestellte Fragen und Antworten zum Thema Titandioxid in Lebensmitteln zusammengestellt.

Was ist Titandioxid, und in welchen Produkten ist der Stoff enthalten?

Die Chemikalie Titandioxid (EC 236-675-5, CAS 13463-67-7) wird weltweit im Millionen-Tonnen-Maßstab produziert, allein in Europa sind es mehr als 1 Million Tonnen pro Jahr. Knapp 90 % des Titandioxids wird als Weißpigment für die Herstellung von Lacken, Farben und Druckfarben sowie Kunststoffen und Papier verwendet, weitere 10 % für Kosmetika, Lebens- und Futtermittel sowie Arzneimittel, wobei man sich vor allem die hohe Leucht- und Deckkraft des Weißpigments zunutze macht.

Als Lebensmittelzusatzstoff mit der Bezeichnung E 171 kann Titandioxid unter anderem in Süßwaren und Überzügen, z. B. in Dragees und Kaugummi, enthalten sein. Unter der Bezeichnung CI 77891 kommt der Stoff auch in Kosmetikprodukten wie beispielsweise in Zahnpasta und Sonnencreme zum Einsatz.

Titandioxid wird auch gezielt in Nanoform hergestellt, welches in einigen verbrauchernahen Produkten Verwendung findet. Hier nutzt man vor allem die hohe UV-Filterwirkung, die transparenten Eigenschaften der Nanoformen sowie Vorteile bei der Verarbeitung. Ein gewisser Anteil Nanopartikel ist dabei bisher produktionsbedingt anscheinend meist enthalten.

In welchen Formen kommt Titandioxid vor?

Titandioxid wird als Pigment oder als Nanomaterial verwendet. Beide Formen sind geschmacksneutral, geruchlos und nicht löslich.

Ein Nanomaterial ist im europäischen Stoffrecht noch nicht definiert. Nach einer EU-Empfehlung¹ liegt ein Nanomaterial dann vor, wenn die Anzahl der darin enthaltenen Partikel in ungebundener Form oder in einem Agglomerat/Aggregat mit einem Durchmesser von 1–100 nm (Nanometer) in mindestens einer räumlichen Dimension 50 % übersteigt. Dabei ist es unerheblich, ob diese Menge absichtlich oder unabsichtlich im Material vorliegt. Titandioxid in Nanoform ist kommerziell überwiegend in zwei unterschiedlichen kristallinen Formen (Anatas oder Rutil) erhältlich. Ein Material, das häufig als Prüfmaterial v.a. in Inhalations-Toxizitätsstudien eingesetzt worden ist (Bezeichnung „P25“), ist ein 80/20-Gemisch von Anatas und Rutil. Kommerzielle Nanoformen können zudem oberflächenbehandelt sein. Häufig kommt beispielsweise eine passivierende Schutzbeschichtung der Partikeloberfläche zum Einsatz.

Wie kann Titandioxid aufgenommen werden?

Titandioxid kann über den Verdauungstrakt (oral), über die Haut (dermal) oder über die Atemwege (inhalativ) aufgenommen werden. Die orale Aufnahme erfolgt durch den Verzehr von Lebensmitteln, die den Zusatzstoff E 171 enthalten. Dermal, also über die Haut, kann Titandioxid in Form von Kosmetik- oder Zahnpflegeprodukten aufgenommen werden. Eine inhalative Aufnahme von Titandioxid-Nanopartikeln ist beispielsweise durch das Aufsprühen von Sonnencreme oder Lacken möglich.

Aufgrund der Anwendungsvielfalt müssen im Rahmen einer gesundheitlichen Bewertung von Titandioxid alle wichtigen Aufnahmewege betrachtet werden: die Aufnahme über die Haut, über die Atemwege oder über den Verdauungstrakt. Die Aufnahme über die Haut hat das BfR im Rahmen einer [Stellungnahme](#) zu Nanopartikeln in Sonnenschutzmitteln nach derzei-

¹ Empfehlung der Kommission vom 18. Oktober 2011 zur Definition von Nanomaterialien (2011/696/EU). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011H0696&from=DE>

tigem Stand des Wissens als unbedenklich bei Auftragen auf intakte und Sonnenbrandgeschädigte Haut angesehen. Von Sprayanwendungen, die eingeatmet werden können, wurde in dieser Stellungnahme jedoch abgeraten (BfR, 2010).

Das Einatmen von feinen Partikeln und insbesondere von Nanopartikeln wird allgemein als gesundheitlich kritisch gesehen, da diese in Tierstudien zum Teil tief in die Lunge eindringen und chronische Entzündungen hervorrufen können. In Ratten führte das Einatmen extrem hoher Titandioxid-Konzentrationen über einen sehr langen Zeitraum (über die gesamte Lebenszeit der Tiere) zur Bildung von Lungentumoren. Diese Studien bilden die Grundlage für das derzeit laufende europäische Einstufungsverfahren (s. unten). Die Aufnahme von Titandioxid über die Mundschleimhaut bzw. den Verdauungstrakt (oral) wurde im Rahmen der von der EFSA durchgeführten Bewertung der Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 sowie als Bestandteil von Lebensmittelkontaktmaterialien berücksichtigt.

Einen speziellen Fall stellt die Aufnahme von Titandioxid als Weißpigment in Tätowiermitteln dar. Titandioxid ist neben „Kohlenschwarz“ das am häufigsten in Tätowiermitteln eingesetzte Pigment. Fragen und Antworten speziell zu Tätowiermitteln sind in den [FAQ](#) des BfR vom 13. Oktober 2017 zu finden.

In welchen gesetzlichen Verfahren wird Titandioxid bewertet?

Titandioxid befindet sich derzeit in zwei Verfahren der europäischen Chemikalienbewertung. Das eine Verfahren sieht die sogenannte EU-weite harmonisierte Einstufung vor. Das zweite Verfahren befasst sich mit der Stoffbewertung von Titandioxid im Rahmen der europäischen Chemikalienverordnung REACH. Beide Regulierungsprozesse wurden von Frankreich initiiert. Beide Verfahren unterscheiden nicht explizit zwischen dem herkömmlichen Titandioxid (Pigment) und Titandioxid in Nanoform. Vielmehr umfasst der Geltungsbereich der betreffenden EU-Verordnungen alle Formen von Titandioxid.

1) Harmonisierte Einstufung nach CLP-Verordnung (VO (EG) Nr. 1272/2008)

Chemikalien mit besonders gefährlichen Stoffeigenschaften (z. B. erbgutschädigend, krebserzeugend oder die Fortpflanzung schädigend) werden nach der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung („CLP-Verordnung“) EU-weit eingestuft. Hierbei handelt es sich um eine harmonisierte Legaleinstufung, die rechtsverbindlich für Hersteller, Importeure und Verwender des Stoffes als solches und für den Stoff in Gemischen gilt, sofern allgemeine bzw., wenn vorhanden, spezifische Konzentrationsgrenzen überschritten werden.

Eine harmonisierte CLP-Einstufung ist anwendungs offen, d.h. sie kann für alle auf dem EU-Markt befindlichen Chemikalien erfolgen, und sofern nicht eingegrenzt, schließt sie alle Formen eines Stoffes ein. Bezugnahmen auf die Einstufung erfolgen in unterschiedlichen Rechtsnormen; das Vorhandensein einer harmonisierten CLP-Einstufung und insbesondere die höheren Einstufungskategorien lösen z. T. drastische Rechtsfolgen und verschiedene Maßnahmen zur Risikominderung in anderen Rechtsbereichen außerhalb des Chemikalienrechts aus (z. B. Produktrecht, Kosmetik, Spielzeug, Abfallrecht).

Titandioxid befindet sich derzeit in diesem Einstufungsverfahren nach der CLP-Verordnung. Ein entsprechender Vorschlag wurde von Frankreich 2015 eingereicht. Der Ausschuss für Risikobewertung (RAC) bei der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) ist im Jahr 2017 zu dem Schluss gelangt, dass Titandioxid vermutlich krebserzeugend durch Einatmen für den Menschen ist (Kategorie 2, H350 i). Eine mögliche Gesundheitsgefahr wird vor allem im Einatmen von Stäuben gesehen. Das Verfahren ist derzeit Gegenstand intensiver Diskussionen bzgl. der schutzzielgerechten Ausgestaltung eines möglichen Eintrages in den Gesetzestext und noch nicht abgeschlossen (Stand: 1. Mai 2019).

2) Stoffbewertung

Die Stoffbewertung im Rahmen der REACH-Verordnung (EG 1907/2006) dient dazu, einen Anfangsverdacht hinsichtlich eines Risikos eines Stoffes für die Gesundheit oder die Umwelt zu prüfen sowie für die Beurteilung eines Risikos relevante, aber fehlende Informationen vom Hersteller oder Importeur des Stoffes zu fordern und ggf. einen Handlungsbedarf zur Risikominderung zu ermitteln. Die Initiative für eine Stoffbewertung liegt i.d.R. bei den Behörden der EU-Mitgliedsstaaten.

Frankreich hat im Jahr 2018 eine Stoffbewertung von Titandioxid nach der REACH-Verordnung begonnen. Das Verfahren ist noch nicht abgeschlossen. Aus gesundheitlicher Sicht untersucht die Stoffbewertung, ob die verfügbaren Informationen zu erbgutschädigenden, krebserregenden und die Fortpflanzung schädigenden Eigenschaften für eine solide Risikobewertung und sichere Verwendung ausreichend sind oder ob Studien nachgefordert werden müssen. Der orale Pfad ist nicht Gegenstand der Stoffbewertung. Diesbezügliche Studien mit E 171 als Prüfmaterial, vor allem zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, werden derzeit mit der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) abgestimmt. Es ist vorgesehen, die betreffenden Daten bei der Ableitung einer akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (ADI) zu berücksichtigen.

Welche gesetzlichen Regelungen gelten für die Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff?

Für die Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff gilt die Verordnung (EG) Nr. 1333/2008. Danach ist die Verwendung von Titandioxid (E 171) in mehreren Lebensmittelkategorien zugelassen, wobei als Höchstmenge zumeist das Quantum-satis-Prinzip² gilt. Die Reinheitsanforderungen und Spezifikationen sind in der Verordnung (EU) Nr. 231/2012 geregelt. Die Zulassung basiert auf gesundheitlichen Bewertungen des bis 2003 hierfür zuständigen Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (Scientific Committee on Food, SCF) der EU-Kommission und der seitdem zuständigen Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (siehe Fragen und Antworten zur gesundheitlichen Bewertung weiter unten).

Welche gesetzlichen Regelungen gelten für die Verwendung von Titandioxid in Kosmetischen Mitteln?

Zur Verwendung in kosmetischen Mitteln ist Titandioxid in zwei Positivlisten der EU-Kosmetikverordnung (EG) Nr. 1223/2009 (EU-KVO) aufgeführt, und zwar in der Liste der in kosmetischen Mitteln zugelassenen Farbstoffe (Anhang IV der EU-KVO) und in der Liste der zugelassenen UV-Filter (Anhang VI der EU-KVO). In UV-Filtern wird die Nanoform des Titandioxids verwendet, weil hier die transparente Erscheinung der Nanoform bei der Auftragung auf die Haut von Vorteil ist. Die Aufnahme eines Stoffes in die Positivlisten der EU-KVO erfolgt nach einer Sicherheitsbewertung des Stoffes durch das wissenschaftliche Experten-Komitee der EU-Kommission, SCCS. Die Verwendung der Nanoform von Titandioxid in Sonnenschutzmitteln ist in Anwendungen, die zur Exposition der Lunge durch Inhalation führen können (d.h. bei bestimmten Sprays), nicht zugelassen.

² Nach den Begriffsbestimmungen der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 bedeutet „Quantum satis“: „keine numerische Angabe einer Höchstmenge; die Stoffe sind jedoch gemäß der guten Herstellungspraxis nur in der Menge zu verwenden, die erforderlich ist, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, und unter der Voraussetzung, dass die Verbraucher nicht irregeführt werden.“

Welche gesetzlichen Regelungen gelten für die Verwendung von Titandioxid in Bedarfsgegenständen ohne Lebensmittelkontakt?

Für Bedarfsgegenstände ohne Lebensmittelkontakt wie z. B. Bekleidungstextilien oder Spielzeug existieren keine spezifischen gesetzlichen Regelungen hinsichtlich der Verwendung von Titandioxid. Es gilt die allgemeine Anforderung, dass die Produkte sicher sein müssen bzw. dass sie die Gesundheit nicht schädigen dürfen.

So ist es nach § 30 des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuchs (LFGB) verboten, Bedarfsgegenstände für andere derart herzustellen oder zu behandeln, dass sie bei bestimmungsgemäßem oder vor auszusehendem Gebrauch geeignet sind, die Gesundheit durch ihre stoffliche Zusammensetzung, insbesondere durch toxikologisch wirksame Stoffe oder durch Verunreinigungen, zu schädigen. Für Spielzeug gelten die allgemeinen Sicherheitsanforderungen der Europäischen Spielzeugrichtlinie 2009/48/EG. Demnach dürfen Spielzeuge, einschließlich der darin enthaltenen chemischen Stoffe, bei bestimmungsgemäßem oder vorhersehbarem Gebrauch und unter Berücksichtigung des Verhaltens von Kindern die Sicherheit nicht gefährden.

Aufgrund seiner günstigen Materialeigenschaften (chemische und thermische Stabilität, Lichtbeständigkeit, hohes Deckvermögen als Weißpigment) wird Titandioxid in verschiedenen Materialien eingesetzt, die in Verbraucherprodukten vorkommen. So wird es als Weißpigment sowie als strukturgebende Komponente von Farbpigmenten für Farben und Lacke verwendet. Es wird für Dekore auf Papier und Porzellan sowie für die Pigmentierung von Textilien und Leder eingesetzt. In Kunststoffen wird es verwendet zur Beschichtung, Einfärbung oder als Stabilisator (UV-Schutz). Weitere Beispiele für Titandioxid-enthaltende Materialien sind Keramiken und Glaswaren. Charakteristisch für diese Materialanwendungen ist, dass das Titandioxid in eine feste Matrix eingebunden ist und eine Freisetzung dadurch begrenzt ist.

Welche gesetzlichen Regelungen gelten für die Verwendung von Titandioxid in Lebensmittelkontaktmaterialien?

Titandioxid kann in Lebensmittelkontaktmaterialien eingesetzt werden. Für alle Lebensmittelkontaktmaterialien gilt die so genannte europäische Rahmen-Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 „über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen“. Sie legt fest, dass Materialien und Gegenstände nach guter Herstellungspraxis so herzustellen sind, dass sie unter den normalen oder vorhersehbaren Verwendungsbedingungen keine Bestandteile auf Lebensmittel in Mengen abgeben, die geeignet sind,

- a) die menschliche Gesundheit zu gefährden
oder
- b) eine unvermeidbare Veränderung der Zusammensetzung der Lebensmittel herbeizuführen
oder
- c) eine Beeinträchtigung der organoleptischen Eigenschaften der Lebensmittel herbeizuführen (Geruch, Geschmack etc.).

Artikel 5 der genannten Verordnung sieht zudem den Erlass sogenannter „Einzelmaßnahmen“ für bestimmte Gruppen von Materialien und Gegenständen vor. Im Zuge einer solchen Einzelmaßnahme ist Titandioxid entsprechend der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 für die Verwendung in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff zugelassen. Der maximal zulässige Übergang auf Lebensmittel beträgt 60 mg/kg Lebensmittel. Die Verwendung von Titandioxid in „Nanostruktur“ ist in diesem Kontext verboten.

Regelungen zu anderen für Titandioxid relevanten Materialgruppen sind auf europäischer Ebene nicht vorhanden. Im Rahmen der „BfR-Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt“ ist Titandioxid (in Nanoform) in der Empfehlung XV „Silicone“ (z. B. Silikonbackformen) als Hitzestabilisierungsmittel (maximal 3 %) gelistet (BfR, 2018). Es erfolgt kein Übergang von Titandioxid aus dem Silikon in Lebensmittel mit einer Nachweisgrenze von 1,8 µg/kg Lebensmittel. Das BfR kam insgesamt zu der Einschätzung, dass die genannte Verwendung von Titandioxid, aus der eine maximale tägliche Aufnahme von 0,03 µg/kg Körpergewicht (angenommenes Körpergewicht = 60 kg) resultiert, kein gesundheitliches Risiko darstellt (BfR, 2018).

Die Bewertung durch das BfR erfolgte im Wesentlichen auf der Grundlage der Bewertung durch die EFSA (EFSA, 2016; EFSA, 2018). Zusätzlich wurden weitere Daten aus der Literatur herangezogen. Das BfR hat Titandioxid in der beantragten Partikelgröße als nicht genotoxisch nach oraler Aufnahme bewertet. Diese Einschätzung fußt insbesondere auf negativen *in vivo*-Tests (Donner et al., 2016; Louro et al., 2014). Der Stoff wurde zudem nach oraler Aufnahme als nicht krebserregend bewertet. Als Schlüsselstudie wurde eine Untersuchung des „National Cancer Institutes“ (NCI) des „U.S. Department of Health and Human Services“ an Ratten und Mäusen angesehen, in der bis zur höchsten verabreichten Dosis (50 g/kg Futter, entspricht etwa 2250 mg/kg Körpergewicht/Tag) keine Unterschiede zur Kontrollgruppe in Art und Anzahl tumorartiger und nicht-tumorartiger Gewebeschädigungen festgestellt wurden (NCI, 1979).

Wie wird das gesundheitliche Risiko von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 bewertet?

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) kam im Jahr 2016 im Hinblick auf die **orale Aufnahme** von Titandioxid (E 171) mit Lebensmitteln zu dem Schluss, dass nach den bis dahin verfügbaren Daten keine Hinweise auf gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher vorliegen.

Im Juni 2018 hat die EFSA im Auftrag der EU-Kommission vier neue Studien (Bettini et al., 2017; Proquin et al., 2017; Guo et al., 2017; Heringa et al., 2016) zur potenziellen Toxizität von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 bewertet (EFSA, 2018). Danach gab es für die EFSA keinen Anlass, die Bewertung von 2016 zu revidieren. Das BfR hält die Schlussfolgerung der EFSA für nachvollziehbar.

Die französische Agentur für Lebensmittelsicherheit, Umwelt- und Arbeitsschutz (ANSES) hat am 15. April 2019 ein Gutachten zur Verwendung des Lebensmittelzusatzstoffs Titandioxid (E 171) veröffentlicht und dabei die neuesten verfügbaren wissenschaftlichen Studien berücksichtigt. Im Auftrag der EU-Kommission hat die EFSA daraufhin eine Stellungnahme zu dem ANSES-Gutachten verfasst. Die EFSA kommt zu dem Schluss, dass das im April 2019 veröffentlichte ANSES-Gutachten keine wesentlichen neuen Erkenntnisse enthält, die die Schlussfolgerungen der beiden vorangegangenen wissenschaftlichen Gutachten der EFSA zur Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 (EFSA 2016, 2018) in Frage stellen (EFSA, 2019).

Auf welche Untersuchungen stützt sich die Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)?

Die Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff (E 171) wurde von der EFSA im Rahmen des Programms zur Neubewertung der zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe gemäß Artikel 32 der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 und Verordnung (EU) Nr. 257/2010

bewertet. Die EFSA hat alle verfügbaren Daten berücksichtigt und in ihrem Gutachten von 2016 betont, dass die Absorption und die Bioverfügbarkeit von Titandioxid gering sind (maximal 0,1 % der oral aufgenommenen Menge) und der weitaus größte Teil einer oral aufgenommenen Menge unverändert wieder ausgeschieden wird.

Die EFSA hat außerdem betont, dass auf der Basis der verfügbaren Daten zur Genotoxizität und der Daten zur Absorption, Verteilung und Ausscheidung von Titandioxid-Nanopartikeln und -Mikropartikeln ein erbgutschädigendes Potenzial von oral aufgenommenen Titandioxidpartikeln (in Nano- und Mikro-Form) *in vivo* unwahrscheinlich ist.

Hinsichtlich der Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem hat die EFSA angemerkt, dass mögliche unerwünschte Wirkungen in Studien beobachtet wurden. In diesen Fällen wurde jedoch Titandioxid untersucht, das nicht den Spezifikationen als Lebensmittelzusatzstoff E 171 entsprach. In entsprechenden Studien, die mit dem Zusatzstoff E 171 durchgeführt wurden, traten keine solchen Effekte auf. Da die Datenbasis diesbezüglich jedoch eingeschränkt war, konnte die EFSA das reproduktionstoxische Potenzial nicht abschließend bewerten. Die EFSA kam zu dem Schluss, dass die Datenlage für die Ableitung einer akzeptablen täglichen Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake, ADI) somit derzeit nicht ausreicht, dass die verfügbaren Daten aber unter Berücksichtigung der geringen oralen Bioverfügbarkeit und der Exposition keinen Anlass für gesundheitliche Bedenken geben.

Die EFSA hat die Durchführung weiterer Studien empfohlen, um bestehende Datenlücken bezüglich möglicher Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu schließen und die Ableitung einer akzeptablen täglichen Aufnahmemenge des Lebensmittelzusatzstoffes E 171 zu ermöglichen.

Wie begründet die französische Regierung die Entscheidung, das Inverkehrbringen von Lebensmitteln, die den Zusatzstoff E 171 enthalten, ab 2020 für ein Jahr auszusetzen?

Die französische Regierung hat am 17. April 2019 eine Verordnung³ erlassen, die am 25. April verkündet wurde. Danach wird das Inverkehrbringen von Lebensmitteln, die den Lebensmittelzusatzstoff Titandioxid (E 171) enthalten, ab dem 1. Januar 2020 für einen Zeitraum von einem Jahr in Frankreich ausgesetzt. Die französische Regierung bezieht sich in ihrer Verordnung auf eine Stellungnahme der Französischen Agentur für Lebensmittelsicherheit, Umwelt- und Arbeitsschutz (ANSES) zur Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 vom 12. April 2019, die am 15. April in französischer Sprache veröffentlicht wurde.

Die ANSES kam im April 2019 zu dem Schluss, dass es an wissenschaftlichen Daten mangelt, mit denen sich die Unsicherheiten in Bezug auf die gesundheitliche Unbedenklichkeit des Zusatzstoffes E 171 ausräumen ließen. Die ANSES bekräftigte ihre Empfehlungen, Daten zur Charakterisierung der verschiedenen physikalisch-chemischen Formen von E 171 und zusätzliche toxikologische Daten über die potenziellen gesundheitlichen Auswirkungen ihrer Aufnahme zu generieren.

In den Erwägungsgründen der französischen Verordnung vom 17. April 2019 wird unter anderem auf eine am 20. Januar 2017 veröffentlichte Studie des Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) Bezug genommen. Dabei handelt es sich um die von Bettini et al. (2017) publizierte Studie: Ein französisches Forscherteam hatte Ratten Titandioxid, das als

³ https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038410047

E 171 vertrieben wurde und 44,7 % der Partikel in Form von Nanopartikeln enthielt, mittels Schlundsonde über sieben Tage bzw. mit dem Trinkwasser über 100 Tage verabreicht. Nach Angaben der Autoren der Studie zeigten sich dabei Effekte auf das Immunsystem sowie Veränderungen der Darmschleimhaut. Zudem waren bestimmte Entzündungsparameter erhöht, und eine mögliche tumorfördernde Wirkung wurde berichtet. Die Aussagen der Studie unterliegen jedoch einer Reihe von Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den Menschen und ihrer entsprechenden Eignung für eine Risikobewertung. So wurden nur sehr wenige Tiere untersucht, viele der berichteten Effekte waren nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe, und die Studiendauer war zu kurz, um tatsächlich tumorbildende oder –fördernde Wirkungen zu beurteilen. Darüber hinaus gab es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung, und es ist fraglich, ob die Beobachtungen und die Art der Verabreichung des Titandioxids für den Menschen und seine Aufnahme von Titandioxid über Lebensmittel relevant sind. Die Autoren der Studie selbst weisen darauf hin, dass ihre Befunde lediglich mögliche erste Hinweise darstellen, die einer weiteren Abklärung bedürfen. Eine andere Kanzerogenitätsstudie (NCI, 1979) hatte auch bei deutlich höheren verabreichten Dosen keinen Hinweis auf tumorartige und nicht-tumorartige Gewebeschädigungen festgestellt.

Die Studie von Bettini et al. (2017) gehört zu vier im Juni 2018 von der EFSA bewerteten Studien. Auch die EFSA hat auf die Schwächen dieser Studie hingewiesen und kam zu dem Schluss, dass sie (ebenso wie die drei anderen von der EFSA bewerteten Studien) keinen Anlass gibt, die Bewertung von 2016 zu revidieren (EFSA, 2018). Die Einschätzung der EFSA war, dass die verfügbaren Daten unter Berücksichtigung der geringen oralen Bioverfügbarkeit und der Exposition keinen Anlass für gesundheitliche Bedenken geben.

Was bedeutet diese Verordnung für Deutschland? Könnte der bisherige Wissensstand Maßnahmen wie in Frankreich auch in Deutschland erforderlich machen?

Nach einer kurzfristig erfolgten Prüfung des Gutachtens der ANSES, die auf wesentlich erscheinende Aspekte fokussiert war, sind aus Sicht des BfR keine belastbaren wissenschaftlichen Argumente erkennbar, die es rechtfertigen würden, die Schlussfolgerungen aus der Stellungnahme der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zur Verwendung von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff (EFSA, 2016) in Frage zu stellen. Da eine Zulassung für Lebensmittelzusatzstoffe auf EU-Ebene erfolgt, würde eine ausführliche Prüfung des Gutachtens der ANSES, wozu auch die Prüfung der darin zitierten Publikationen zählt, in die Zuständigkeit der EU-Kommission fallen, die hierfür der EFSA ein Mandat erteilen kann.

Was haben die Behörden bisher unternommen?

Lebensmittelzusatzstoffe müssen den Reinheitskriterien und Spezifikationen der Verordnung (EU) Nr. 231/2012 entsprechen. Da die Partikelgrößenverteilung bislang in dieser Verordnung nicht als Kriterium für die Spezifikation von Titandioxid (E 171) aufgeführt ist, hat die EFSA in ihrem Gutachten von 2016 zu Titandioxid (E 171) empfohlen, die Spezifikation entsprechend anzupassen. Auf Veranlassung der EU-Kommission hat die EFSA im Dezember 2018 eine Arbeitsgruppe gegründet, in der entsprechende Vorschläge ausgearbeitet werden sollen⁴.

⁴ Die Sitzungsprotokolle sind verfügbar unter <https://www.efsa.europa.eu/en/food-ingredients-and-packaging/working-groups>

Im Juni 2018 hat die EFSA im Auftrag der EU-Kommission vier neue Studien (Bettini et al. 2017; Proquin et al. 2017; Guo et al. 2017; Heringa et al. 2016) zur potenziellen Toxizität von Titandioxid als Lebensmittelzusatzstoff E 171 bewertet (EFSA, 2018). Die EFSA kam zu dem Schluss, dass diese vier Studien keinen Anlass geben, die Bewertung von 2016 zu revidieren. Das BfR hält die Schlussfolgerung der EFSA für nachvollziehbar.

Die Gutachten der EFSA werden von den Risikomanagern (Vertreter der EU-Kommission und Vertreter der Mitgliedstaaten) in der Regel zunächst in einer Kommissions-Arbeitsgruppe und dann ggf. auch im Ständigen Ausschuss für Pflanzen, Tiere, Lebensmittel und Futtermittel (Standing Committee on Plant, Animals, Food and Feed, PAFF-Committee) bei der Beratung über ggf. zu treffende Risikomanagementmaßnahmen berücksichtigt. Es ist Sache des Risikomanagements zu entscheiden, ob Maßnahmen getroffen werden müssen und welche Maßnahmen das ggf. sind. Zu solchen Maßnahmen kann z. B. gehören, die Verwendungsbedingungen zu ändern und/oder die Hersteller aufzufordern, die betreffenden Daten beizubringen. Gegebenenfalls erforderliche Sofortmaßnahmen sind in den Artikeln 53 und 54 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 geregelt. Das betrifft auch die Absicht eines Mitgliedstaats, vorläufige Schutzmaßnahmen zu ergreifen.

Die Europäische Kommission hat am 30. Januar 2017 einen „Call for data“⁵ veröffentlicht, mit dem dazu aufgerufen wurde, die von der EFSA empfohlenen Studien zur Reproduktionstoxizität und Untersuchungen zur Charakterisierung des Lebensmittelzusatzstoffs beizubringen. Das Ergebnis dieses „Call for data“ bezüglich der interessierten Wirtschaftskreise⁶, der in Aussicht gestellten Daten und der Zeitpunkte⁷, zu denen die Daten vorliegen sollen, wurde ebenfalls von der EU-Kommission veröffentlicht. Danach wurde die Vorlage von Daten zur Partikelgrößenverteilung bis Juni 2018, Daten zur Reproduktionstoxizität bis August 2019, Daten zu Verunreinigungen durch Schwermetalle bis Oktober 2017 und Daten zu Aluminiumgehalten in Titandioxid bis September 2017 angekündigt.

Die von Frankreich im April 2019 notifizierte Maßnahme wurde auf EU-Ebene am 13. Mai 2019 im Ständigen Ausschuss für Pflanzen, Tiere, Lebensmittel und Futtermittel (Standing Committee on Plant, Animals, Food and Feed, PAFF-Committee) diskutiert⁸.

⁵ https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/re-evaluation_en

⁶ https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_reeval_call_20170130_e171_data.pdf

⁷ https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_reeval_call_20170130_e171_outcome-2.pdf

⁸ https://ec.europa.eu/food/safety/reg_com/toxic_en

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema:

Fragen und Antworten des BfR zur Nanotechnologie vom 28. August 2012

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zur-nanotechnologie.pdf>

Fragen und Antworten des BfR zu Tätowiermitteln vom 13. Oktober 2017

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_taetowiermitteln-187854.html

Fragen und Antworten des BfR zur Risikobewertung von kosmetischen Mitteln vom 3. März 2014

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zur_risikobewertung_von_kosmetischen_mitteln-189017.html

Beurteilung eines möglichen Krebsrisikos von Nanomaterialien und von aus Produkten freigesetzten Nanopartikeln, Stellungnahme 005/2011 des BfR und UBA vom 15. April 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/343/beurteilung_eines_moeglichen_krebsrisikos_von_nanomaterialien_und_von_aus_produkten_freigesetzten_nanopartikeln.pdf

Sonnenschutzmittel: Zinkoxid als UV-Filter ist nach derzeitigem Kenntnisstand gesundheitlich unbedenklich, Stellungnahme Nr. 037/2010 des BfR vom 18. Juni 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/343/sonnenschutzmittel_zinkoxid_als_uv_filter_ist_nach_derzeitigem_kennntnisstand_gesundheitlich_unbedenklich.pdf

Referenzen

ANSES (2019): Additif alimentaire E 171: l'Anses réitère ses recommandations pour la sécurité des consommateurs, Journal officiel de la République Française du 25 avril 2019,

<https://www.anses.fr/fr/content/additif-alimentaire-e171-l%E2%80%99ances-r%C3%A9it%C3%A8re-ses-recommandations-pour-la-s%C3%A9curit%C3%A9-des>

ANSES (2019): AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E 171. Saisine n° 2019-SA-0036. Maisons-Alfort, le 12 avril 2019.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0036.pdf>

Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, Coméra C, Gaultier E, Dupuy J, et al. (2017): Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. Scientific Reports; 7:40373, doi: [10.1038/srep40373](https://doi.org/10.1038/srep40373).

BfR (2018): 21. Sitzung der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände - Protokoll vom 7. November 2018. <http://m.bfr-meal-studie.de/cm/343/21-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-bedarfsgegenstaende.pdf>

BfR (2011), Beurteilung eines möglichen Krebsrisikos von Nanomaterialien und von aus Produkten freigesetzten Nanopartikeln, Stellungnahme 005/2011 des BfR und UBA vom 15. April 2010

https://www.bfr.bund.de/cm/343/beurteilung_eines_moeglichen_krebsrisikos_von_nanomaterialien_und_von_aus_produkten_freigesetzten_nanopartikeln.pdf

BfR (2010), Sonnenschutzmittel: Zinkoxid als UV-Filter ist nach derzeitigem Kenntnisstand gesundheitlich unbedenklich, Stellungnahme Nr. 037/2010 des BfR vom 18. Juni 2010 https://www.bfr.bund.de/cm/343/sonnenschutzmittel_zinkoxid_als_uv_filter_ist_nach_derzeitigem_kennntisstand_gesundheitlich_unbedenklich.pdf

Donner E.M., Myhre A., Brown S.C., Boatman R., and Warheit D.B. (2016): In vivo micronucleus studies with 6 titanium dioxide materials (3 pigment-grade & 3 nanoscale) in orally-exposed rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74, 64-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.11.003>

ECHA (2017): <https://echa.europa.eu/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled>

EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food) (2016): Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal*;14(9):4545, 83 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4545, <https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/4545>

EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food) (2018): Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). *EFSA Journal*; 16(7):5366, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5366 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5366>

EFSA (2018a): Scientific Panel on Food Additives and Flavourings, Minutes of the 1st meeting of the Working Group on specifications of food additives, 18 December 2018, Brussels, <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/wgs/food-ingredients-and-packaging/wg-fafwgSpecificationsFAs.pdf>

EFSA (2019): EFSA statement on the review on the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). *EFSA Journal* 2019; 17 (5): 5714, 2 pp. doi:10.2903/j.efsa.2019.5714, http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/5714.pdf

EU-Kommission (2011): Empfehlung der Kommission vom 18. Oktober 2011 zur Definition von Nanomaterialien (2011/696/EU). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011H0696&from=DE>

Guo Z, Martucci N, Moreno-Olivas F, Tako E and Mahler G (2017): Titanium dioxide nanoparticle ingestion alters nutrient absorption in an in vitro model of the small intestine. *NanoImpact*, 5, 70–82, doi: [10.1016/j.impact.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.impact.2017.01.002).

Heringa MB, Geraets L, vanEijkeren JCH, Vandebriel RJ, deJong W and Oomen AG (2016): Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology*, 10, doi: [10.1080/17435390.2016.1238113](https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1238113)

IARC (International Agency for Research on Cancer) (2010): "Carbon black, titanium dioxide, and talc," in *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 93, International Agency for Research France, <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono93.pdf>

Kreyling WG, Holzwarth U, Haberl N, et al. (2017): Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after intratracheal instillation in rats: Part 3. *Nanotoxicology*, Published online 03 April 2017, <http://dx.doi.org/10.1080/17435390.2017.1306894>

Louro H., Tavares A., Vital N., Costa P.M., Alverca E., Zwart E., Jong W.H., Fessard V., Lavinha J., and Silva M.J. (2014): Integrated approach to the in vivo genotoxic effects of a titanium dioxide nanomaterial using LacZ plasmid-based transgenic mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 55 (6), 500-509. doi:[10.1002/em.21864](https://doi.org/10.1002/em.21864)

Ministère de l'Economie et des Finances (2019): Arrêté du 17 avril 2019 portant sur la suspension de la mise en marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO₂), https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038410047

National Institute for Occupational Safety and Health (2011): Current Intelligence Bulletin 63: Occupational Exposure to Titanium Dioxide, April, <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>

NCI (1979): BIOASSAY OF TITANIUM DIOXIDE FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY. National Cancer Institute. Carcinogenesis. Technical Report Series 97 (NCI-CG-TR-97). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr097.pdf

Proquin H, Rodriguez-Ibarra C, Moonen CG, Urrutia-Ortega IM, Briede JJ, de Kok TM, van Loveren H and Chirino Y (2017): Titanium dioxide food additive (E 171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. *Mutagenesis*, 32, 139–149, doi:[10.1093/mutage/gew051](https://doi.org/10.1093/mutage/gew051)

Ruiz PA, Morón B, Becker HM, Lang S, Atrott K, Spalinger MR, et al. (2016): Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: Role of the NLRP3 inflammasome. *Gut*. doi:[10.1136/gutjnl-2015-310297](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310297)

Weir, A., Westerhoff, P., Fabricius, L., Hristovski, K. & von Goetz, N. (2012): Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products. *Environ Sci Technol* 46, 2242–2250, doi:[10.1021/es204168d](https://doi.org/10.1021/es204168d)

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.