

Prof. Dr. Edmund Maser
Institut für Toxikologie und Pharmakologie
für Naturwissenschaftler
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Brunswiker Strasse 10
24105 Kiel

Kiel, 20.12.2016

Stellungnahme zum Ethoxyquin-Dimer

Das Ethoxyquin-Dimer entsteht aus Ethoxyquin-Monomeren sowohl bei der Lagerung als auch nach der Aufnahme in den Organismus. Betroffen sind besonders Lachsfische. Hier wurden im Vergleich zum Ethoxyquin-Monomer (0.01 bis 0.15 mg/kg) in einigen Studien bis zu 10-fach höhere Mengen des Ethoxyquin-Dimers (0.21 bis 0.89 mg/kg) gefunden (EURL-SRM, 2016; Lundebye et al. 2010).

Es gibt nur wenige Studien zur Toxizität des Ethoxyquin-Dimers. In einer Studie von Ørnsrud et al. (2011) bekamen Ratten über 90-Tage oral eine Dosis von 12.5 mg /kg Körpergewicht und Tag. Sie fanden eine Veränderung der Expression und Aktivität verschiedener Phase I und Phase II Biotransformationsenzyme in der Leber, u.z von Cytochrom P450 Cyp1a1 und Cyp2 b1, sowie der Glutathion S-Transferase Gstp1. Außerdem deuteten einige Biomarker auf „adverse Effekte“ hin. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass Ethoxyquin und sein Dimer hinsichtlich der Wirkung auf die o.a. Enzyme die gleichen Effekte haben.

In einer weiteren Studie fanden Augustyniak et al. (2012) im Comet-Assay bei Konzentrationen ab 0.5 µM Hinweise auf eine DNA-Schädigung in menschlichen Lymphozyten. Eine Zytotoxizität wurde ab 100 µM gesehen.

Von toxikologischer Relevanz ist auch, dass das Dimer eine längere Halbwertszeit (14 Tage) hat als das Ethoxyquin selbst (2.4 Tage) und im Gewebe akkumuliert. Das liegt daran, dass das Ethoxyquin-Dimer schwerer abbaubar ist und nur in geringer Menge ausgeschieden wird.

Dementsprechend liegt es auf der Hand, dass eine toxikologische Bewertung des Ethoxyquins auch die entstandenen Metabolite mit einschließen muss, sofern deren Harmlosigkeit nicht nachgewiesen ist.

So berechnen Lundebye et al. (2010), dass bei einem Verzehr von 300 g Fisch pro Tag (dies ist nach RL 2001/79/EG die tägliche Verzehrmenge zur Festlegung von Rückständen) der ADI auf der Basis der Konzentration von Ethoxyquin allein (bei einer Ethoxyquin-Menge von 0,1 mg/kg Muskelfleisch) tatsächlich nur zu ca. 15% ausgeschöpft ist, während der ADI bei der Berücksichtigung von Ethoxyquin plus seinem Dimer (in ca. 10-fach höheren Konzentrationen) schon sehr nahe am ADI-(„acceptable daily intake“)-Wert von 0,005 mg/kg Körpergewicht und Tag ist.

Auch andere Autoren (Blaszczyk and Skolmowski 2015) fordern, dass zur Festsetzung des ADI-Wertes für Ethoxyquin, das Ethoxyquin-Dimer mit in die Bewertung eingeschlossen werden muss:

Zitat: "It also seems to be important to determine ADI for the combined concentration of EQ (*Anmerkung: Ethoxyquin*) and EQDM (*Anmerkung: Ethoxyquin-Dimer*) (Blaszczyk and Skolmowski 2015).

Dieser Meinung vertritt auch die Europäische Lebensmittelbehörde (EFSA 2015):

Zitat 1: "The toxicological profile of the ethoxyquin dimers is considered to reflect that of the precursor monomer" (EFSA 2015).

Zitat 2: Since EQDM (*Anmerkung: Ethoxyquin-Dimer*) is the major residue in fish and is considered toxicologically equivalent to ethoxyquin, the sum of ethoxyquin plus EQDM was used to calculate the contribution of fish to consumer exposure (EFSA 2015).

Fazit:

Aufgrund der unsicheren Situation über die Erkenntnisse zur Toxizität von Ethoxyquin und seines Hauptmetaboliten, des Ethoxyquin-Dimers, und aufgrund der viel längeren Halbwertszeit des Ethoxyquin-Dimers müssen aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes bei der toxikologischen Bewertung beide Verbindungen berücksichtigt werden.

Literatur:

Augustyniak A, Niezgodna A, Skolimowski J, Kontek R, Blaszczyk A. Cytotoxicity and genotoxicity of ethoxyquin dimers. *Bromatol Chem Toksykol XLV*, 228-234, 2012.

Blaszczyk A, Skolimowski J. Cytotoxicity and genotoxicity of ethoxyquin used as an antioxidant. *Food Rev Intern* 31, 222-235, 2015.

EURL-SRM - Analytical Observations Report. Analysis of ethoxyquin and its metabolites in fish using the QuEChERS Method Version 1 (last update: 10.05.2016).

Lundebye AK, Hove H, Mage A, Böhne VJB, Hamre K. Levels of synthetic antioxidants (ethoxyquin, butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole) in fish feed and commercially farmed fish. *Food Add Contam* 27, 1652–1657, 2010.

Ørnsrud R, Arukwe A, Böhne VJB, Pavlikova N, Lundebye AK. Investigations on the metabolism and potentially adverse effects of ethoxyquin dimer, a major metabolite of the synthetic antioxidant ethoxyquin in salmon muscle. *J Food Prot* 74, 1574-1580, 2011.