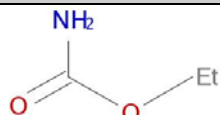


ETHYLCARBAMAAT (URETHAAN)

Figuur 1.4.1. Structuur van ethylcarbamaat
 EC: NH₂-CO-O-CH₂-CH₃, CAS nr. 51-79-6

Voorkomen & Vorming

EC wordt gevormd in gefermenteerde levensmiddelen (brood, sojasaus, yoghurt) en alcoholische dranken (sterkedranken, wijn, bier, en in het bijzonder brandy van steenvruchten). In bier en wijn wordt een mediaan EC gehalte tot 5 µg/l gemeten, voor gedistilleerde dranken (met uitzondering van fruitbrandy) 22 µg/l en voor fruitbrandy 260 µg/l (EFSA, 2007).

EC wordt vnl. gevormd als bijproduct in de fermentatie, vanuit verschillende precursors, zoals ureum (afkomstig van de afbraak van arginine in gist), blauwzuur (waterstofcyanide of cyaanzuur dat o.m. aanwezig is in de pitten van steenfruit), citrulline en andere N-carbamyl verbindingen in een reactie met ethanol. De belangrijkste externe factoren die de vorming van EC beïnvloeden, zijn licht, temperatuur en tijd (EFSA, 2007; Hasnip *et al.*, 2007; JECFA, 2005).

EC kan ook gevormd worden uit diethylpyrocarbonaat, een niet meer toegelaten fermentatie-inhibitor, en azodicarbonamide, een in de EU verboden deegverbeteraar. Azodicarbonamide werd eveneens gebruikt als blaasmiddel in kunststof afsluitingen van verpakkingen, maar dit gebruik is vanaf 02/08/2005 verboden (JECFA, 2005).

EC zelf is relatief stabiel in de meeste matrices. Omdat EC evenwel gevormd kan worden na de verwerking en verpakking van levensmiddelen of drank, is het tijdstip van stalname in vergelijking met de gebruikelijke consumptie belangrijk. Stalen mogen niet onnodig worden blootgesteld aan warmte of licht, aangezien dit kan leiden tot vorming van EC (EFSA, 2007).

Toxiciteit

EC is genotoxisch, mutageen en clastogeen en wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot de meer kankerverwekkende metabolieten vinylcarbamaat en vinylcarbamaat epoxide (IARC 2007).

EC wordt goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal en wordt snel en gelijkmatig verspreid over het gehele lichaam. De eliminatie is eveneens snel; bij muizen wordt meer dan 90% binnen de 6 uur uitgescheiden als CO₂. De belangrijkste metabole route is hydrolyse met vorming van ethanol en ammoniak en oxidatie van de zijketen wat resulteert in vinylcarbamaat. EC ondergaat een metabole activering m.b.v. CYP2E1 tot epoxyvinylcarbamaat, dat covalent bindt aan nucleïnezuren en eiwitten, resulterend in de vorming van adducten, inclusief die welke vervangingen van de basenparen in het DNA van tumorweefsel veroorzaken.

Na herhaalde blootstelling van ratten en muizen gedurende 13 weken via het drinkwater, werd er een verhoogde sterfte waargenomen bij dosissen van 500-600 mg/kg lg per dag, een verminderde toename van het lichaamsgewicht, en effecten op de longen (alleen bij muizen), lever, nieren, hart, milt, lymfeklieren, thymus, beenmerg en eierstokken. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij 50 mg/kg lg per dag. Er werd eveneens een aan de dosis gekoppelde afname van het aantal lymfocyten en leukocyten waargenomen bij ratten (NOAEL mannetjes: 10 mg/kg lg per dag, LOAEL wijfjes: 10 mg/kg lg per dag).

EC werd getest in een groot aantal *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten. De puntmutatie testen waren allen uniform negatief voor lymfoomcellen van de muis, terwijl de testen op bacteriën, gisten en andere cellen van zoogdieren variabele resultaten gaven. De resultaten van de *in vivo* testen op somatische cellen (testen op de inductie van chromosoomafwijkingen, vorming van micronuclei en SCE of 'zuster-chromatide uitwisselingen') waren uniform positief. Er is geen bewijs van *in vivo* genotoxiciteit op kiemcellen (dominante letale of "specifieke locus test" bij muizen).

EC is op meerdere plaatsen carcinogeen met een korte incubatietijd. Enkelvoudige orale dosissen of een korte-termijn blootstelling aan dosissen van 100-2000 mg/kg lg induceerden tumoren bij muizen, ratten en hamsters. Hogere dosissen overlappen met de standaard anesthesische dosis (1000 mg/kg lg) en de LD50-waarden voor knaagdieren (≈ 2000 mg/kg lg). Bij niet-humane primaten, werden diverse tumoren (vergelijkbaar met deze die waargenomen werden bij knaagdieren, waaronder pulmonaire adenocarcinomen, hepatocellulaire adenomen en carcinomen en lever hemangiosarcomen) waargenomen over een periode van 22 jaar na orale toediening van 250 mg/kg lg per dag gedurende 5 jaar.

In een recente studie op B6C3F1 muizen werd EC gedurende de levensduur toegediend via het drinkwater aan concentraties van 0, 10, 30 of 90 mg/l (overeenkomend met 0, 1, 3, 9 mg/kg lg per dag). Er werd een dosis-gerelateerde verhoging van de incidentie van alveolaire broncheolaire, hepatocellulaire tumoren, van adenomen en carcinomen van de Harderian klier, van lever hemangiosarcomen en van adeno-acanthomen en adenocarcinomen van de melkklier (wijfjes) waargenomen. Er werd een lichte toename geobserveerd van de incidentie van hemangiosarcomen van het hart (mannetjes), van de milt (wijfjes), van papillomen en plaveiselcelcarcinomen van de pre-kliermaag en van de huid (mannetjes) alsook goed- en kwaadaardige tumoren van de ovariële granulosa-cellen. De plaatsen die het meest vatbaar zijn voor de inductie van tumoren (adenomen en carcinomen) waren de longen en Harderian klier. De berekende waarden (orde van grootte) voor de BMD en de BMDL zijn respectievelijk 0,50-0,63 en 0,26-0,51 voor de longen en 0,47-0,76 en 0,28-0,61 voor Harderian klier (JECFA, 2005).

EC is door het IARC ingedeeld in groep 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens) en werd door de Europese Unie gerangschikt als Carc. Cat.2; R45.

In de meeste toxiciteit-ontwikkelingstudies op muizen, ratten of hamsters veroorzaakten hoge dosissen van EC hoge embryonale/foetale sterfte en misvormingen. Een dosis-gerelateerde verhoging van skeletale afwijkingen werden waargenomen bij muizen na blootstelling aan een enkele orale dosis van ≥ 300 mg/kg lg op dag 11 van de dracht en een toename van externe misvormingen en skeletale afwijkingen werd waargenomen bij ratten na blootstelling aan een orale dosis van 1000 mg/kg lg gedurende 1, 2 of 7 dagen tijdens de organogenese.

Het JECFA (2005) beschouwd longtumoren als kritisch 'end-point' en besloot om voor de risicoevaluatie de meer conservatieve BMDL₁₀ waarde van 0,3 mg/kg lg per dag te gebruiken.

Blootstellingsschatting

Omdat er te weinig gegevens zijn, wordt aangenomen dat voeding < 1 μg /persoon per dag aan de blootstelling bijdraagt. Voor een gemiddelde consument die geen alcohol consumeert, werd aldus een EC inname van < 17 ng/kg lg per dag geschat. Voor een consument die verscheiden alcoholische dranken verbruikt, kan de inname oplopen tot 65 ng/kg lg, en zelfs tot 558 ng/kg lg wanneer uitsluitend fruitbrandy geconsumeerd wordt (EFSA, 2007).

Risicokarakterisatie

Tabel 1.4.1. MOE waarden voor ethylcarbamaat

T25 (mg/kg lg/dag)	BMDL ₁₀ (mg/kg lg/dag)	Inname (ng/kg lg/dag)	MOE		Remarks
			T25	BMDL ₁₀	
1,0	0,28	20	50.000	14.000	exclusief alcoholische dranken
		70	14.300	4.000	Inclusief wijn ^a
		2.000	500	140	Inclusief fruitbrandy ^a
	0,3	15 / 80	20.000 / 3800	Gemiddelde (voeding) / hoge (voeding + alcoholische dranken) inname	O'Brien <i>et al.</i> (2006) JECFA (2005)

^a: EC gehalten in alcoholische dranken, in het bijzonder in brandy, zijn tegenwoordig veel lager zodat de geschatte inname vermoedelijk een overschatting is.

Inname van EC lijkt een lage prioriteit te hebben in het kader van de volksgezondheid wanneer alleen voeding beschouwd wordt. Wanneer echter ook rekening gehouden wordt met alcoholische dranken, geeft EC wel enige redenen tot bezorgdheid. Maatregelen om het EC gehalte in alcoholische dranken te verlagen, dienen verder genomen te worden.

Richtlijnen / Limieten

In Europa zijn er momenteel geen geharmoniseerde maximumlimieten voor EC (EFSA, 2006). Verordening (EEG) nr. 1576/89 van de Raad van 29 mei 1989 tot vaststelling van de algemene voorschriften betreffende de definitie, de aanduiding en de aanbestedingsvorm van gedistilleerde dranken bepaalt voor blauwzuur in steenvruchten brandy een maximumgehalte van 10 g/hl (equivalent aan 100 mg/l) pure alcohol (100% volume). Eenzelfde maximumgehalte werd vastgelegd in Verordening (EEG) nr. 1014/90 van de Commissie van 24 april 1990 houdende uitvoeringsbepalingen voor de definitie, de aanduiding en de aanbestedingsvorm van gedistilleerde dranken voor brandy uit droesem.

Richtlijn 88/388/EEG van de Raad van 22 juni 1988 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lidstaten inzake aroma's voor gebruik in levensmiddelen en de uitgangsmaterialen voor de bereiding van die aroma's geeft voor blauwzuur een maximumgehalte van 1 mg per % volume alcohol in alcoholhoudende dranken. Blauwzuur mag niet als zodanig aan levensmiddelen of aan aroma's worden toegevoegd, maar mag aanwezig zijn in een levensmiddel, hetzij van nature hetzij door toevoeging van aroma's bereid uit natuurlijke grondstoffen.

Mitigatie

In de afgelopen jaren werd een belangrijke reductie van de EC concentraties bekomen door enerzijds de concentratie van de belangrijkste precursors in levensmiddelen en dranken te verlagen, en anderzijds door de tendens van deze stoffen om cyanaat te vormen, te reduceren bv. door sterkedrank af te schermen van licht (JECFA, 2005).

De FDA publiceerde een aantal aanbevelingen voor wijnproducenten (U.S. FDA, 1997).

Referenties

- EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages. Scientific opinion of the panel of contaminants. EFSA Question N°EFSA-Q-2006-076. *The EFSA Journal* 551, 1-44. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178655060600.htm
- Hasnip, S., Crews, C., Potter, N., Christy, J., Chan, D., Bondu, T., Matthews, W., Walters, B. and Patel K. (2007) Survey of Ethyl Carbamate in Fermented Foods Sold in the United Kingdom in 2004 *J. Agric. Food Chem.* 55 (7), 2755 –2759.
- IARC (2007) Alcoholic Beverage Consumption and Ethyl Carbamate (Urethane). International Agency for Research. Monograph Vol. 96, 1-5. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol96-summary.pdf>
- JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf
- O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- U. S. FDA (1997) Ethyl Carbamate Preventative Action Manual: 1997. <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/ecaction.html#part9>