



Vurdering af overskridelse af aktionsgrænse for furaner i "ready-to-eat" små- og spædbørnsmad på tube

Olesen, Pelle Thonning; Christensen, Tue

Publication date:
2023

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Olesen, P. T., & Christensen, T., (2023). Vurdering af overskridelse af aktionsgrænse for furaner i "ready-to-eat" små- og spædbørnsmad på tube, No. 23/1005394, 7 p., Apr 20, 2023.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Vurdering af overskridelse af aktionsgrænse for furaner i "ready-to-eat" små- og spædbørnsmad på tube

Forespørgsel

DTU Fødevareinstituttet er d.11/4 - 2023 af Fødevarestyrelsen (FVST), blevet bedt om at foretage en sundhedsmæssig vurdering af fund af furaner i spædbørnsmad, der har overskredet den gældende aktionsgrænse på 50 µg furan/kg fødevarer. Analyserne er udført af Fødevarestyrelsen laboratorium i Ringsted. Analyseresultater for prøverne er opført i tabel 1a og 1b.

Tabel 1a. Prøver og fund af furaner

Prøve ID	Furan	2-Methylfuran	3-Methylfuran
23006151	86,3 µg/kg	15,2 µg/kg	5,7 µg/kg
23006152	64,4 µg/kg	9,0 µg/kg	6,1 µg/kg

Tabel 1b. Prøver og fund af furaner

Prøve ID	Fødevarer	Furaner*
23006151	Tubemad til spædbørn	107,2 µg/kg
23006152	Tubemad til spædbørn	79,5 µg/kg

* Totalindhold af de tre analyserede furaner.

Der er tale om mad der indtages direkte fra tuben ved stuetemperatur eller varmes i vandbad til spisetemperatur. Produkterne sælges i 120 g pakninger.

Konklusion

- Indholdet af furaner i de to produkter ligger i den høje ende for "ready-to-eat" spæd- og småbørnsmad. Det gælder særligt prøve ID 23006151, hvor indholdet af furan ligger over den af EFSA beregnede 95 percentil for denne produktkategori.
- Den kritiske sundhedsmæssige effekt af furan i fødevarer er stoffets kræftfremkaldende virkning, mens for summen af furan og methylfuraner er den kritiske effekt stoffernes potente hepatotoksiske egenskaber. Men der er stor usikkerhed om furan er genotoksisk *in vivo*, og dermed kan forårsage skadevirkninger (mutationer) ved meget lave doser, som senere i livet kan føre til udvikling af kræft. På den baggrund vurderes furaners evne til at skade leveren, som den klart mest videnskabeligt velunderbyggede af de to skadevirkninger ved et lavdosisindtag, og den hepatotoksiske effekt vejer derfor klart tungest i forhold til risikovurderingen af furaner i fødevarer.
- For begge produkter vurderes det, at ved et regelmæssigt dagligt indtag af en tube, kan en sundhedsmæssig risiko ikke udelukkes, for at leveren belastes hos de mest følsomme spædbørn og yngre småbørn. DTU Fødevareinstituttet ligger ikke inde med indtagsdata specifikt for tubemad, men et indtag på en tube om dagen, vurderes som et realistisk indtag blandt de spædbørn og yngre småbørn der har et højt indtag af denne type fødevarer.
- Vurderingen er under forudsætning af at de fundne niveauer i produkterne generelt ligger på niveau med hvad der her er analyseret, og der ikke er tale om et enkeltstående parti med et særligt højt indhold.
- Produkter med et indhold af furaner, som de her analyserede tubemadsprodukter, vil kunne udgøre den primære kilde den samlede eksponering af furaner hos de yngste forbrugere.
- Dele af den danske befolkning har et samlet indtag af furaner, der giver anledning til at der kan være en sundhedsmæssig risiko for disse borgere. Dette gælder særligt spædbørn og voksne. Der er således et sundhedsmæssigt rationale for at indholdet af furan i fødevarer forsøges holdt under den af FVST fastsatte aktionsværdi.

Baggrund for den sundhedsmæssige vurdering

Vurderinger af furan er foretaget af JECFA, "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives" (2011) og VKM "Vitenskapskomiteen for mat og miljø" (2012), mens den nyeste risikovurdering er foretaget af EFSA, "European Food Safety Authority" (2017), der ligeledes i vurderingen har inddraget de beslægtede furaner; 2-methylfuran, 3-methylfuran og 2,5-dimethylfuran.

Optagelse, fordeling, metabolisme og udskillelse (toksikokinetik): Rotteforsøg viser at furan hurtigt absorberes, nemt fordeler sig i kroppens væv, og i vidt omfang metaboliseres. Furan selv forsvinder hurtigt fra blodet (halveringstid omkring 1,3 timer). Metaboliseringen af furan er relativt kompliceret og der

er stadig usikkerhed i forhold til præcis hvordan den foregår (se også afsnit om genotoksicitet). Den primære omsætning sker via omdannelse til den meget reaktive metabolit cis-2-butene-1,4-dial (BDA). BDA er for reaktiv til at kunne analyseres direkte i blodet, men reaktionsprodukter af BDA kan spores (EFSA 2017). Selv om furan selv hurtigt forsvinder fra organismen, så tager det længere tid med stof-fets reaktionsprodukter. Et rottestudie viste at over 80 % af en dose på 8 mg/kg legemsvægt blev udskilt indenfor 24 timer (Moro *et al.* 2012). Den fraktion af dosen som ikke var udskilt efter de 24 timer, var primært lokaliseret i leveren. Udskillelsen herfra foregik meget langsommere med en halveringstid på 1,8 dage (JECFA 2011). Der mangler toksikokinetiske data for methyrfuranerne, men formodentlig metaboliseres de også til reaktive metabolitter.

Kræft: Furans kræftfremkaldende effekt i mus og rotter er velunderbygget. Den kræftform der blev antaget at forekomme ved de laveste doser i dyreforsøg, blev oprindeligt vurderet til at være kolangiokarcinomer (galdegangskræft) der blev set i rottestudier (ses ikke i museforsøg). En relativt sjælden, men ofte fatal kræftform blandt mennesker. Der har fra start været tvivl om relevansen for mennesker af denne kræftform i dyreforsøg. Et nyere 2 års karcinogenicitets studie fandt imidlertid slet ikke nogen tilfælde af kolangiokarcinomer blandt de doserede rotter, men derimod kolangiofibrose som er en ikke er en neoplastisk skadevirkning (Von Tungeln *et al.* 2017). Der er også gennemført en revurdering af NTPs (National Toxicology Program) gamle rotteforsøg fra 1993, der viste at kun hos de højest dose-rede rotter blev der set kolangiokarcinomer (EFSA 2017). Kolangiokarcinomer vurderes derfor ikke længere, som den for risikovurderingen afgørende kræftform, og derfor valgte Von Tungeln *et al.* 2017 i stedet at beregne BMDL₁₀ (95 % laveste konfidensinterval for benchmark dosis (BMD) for 10 % øget kræftforekomst) for maligne mesoteliomer på bitestikler og testikler (hyppigst forekommende neoplastiske effekt i rottestudiet). BMDL₁₀ blev beregnet til 1,44 – 1,53 mg furan/kg legemsvægt.

JECFA har på basis af museforsøg (♀) beregnet BMDL₁₀ for en forøget forekomst af adenomer og carcinomer i leveren, til at være 0,96 mg furan/kg legemsvægt per dag. Det skal tilføjes at furan ligeledes er testet i rotter og mus af begge køn, og JECFAs beregninger baseret på disse forsøg viste BMDL₁₀ værdier der ligger relativt tæt på de 0,96 mg furan/kg legemsvægt per dag, som JECFA valgte at bruge som udgangspunkt, i forhold til den videre risikovurdering. EFSA 2017 tog udgangspunkt i de samme studier og kræftforekomster som JECFA i forhold til at beregne en BMDL₁₀ værdi for neoplastiske effekter. EFSA anvendte dog en anden benchmark dose modellering og fastsatte BMDL₁₀ til 1,31 mg furan/kg legemsvægt per dag. Som det kan ses er der ikke de store forskelle mellem de beregnede BMDL₁₀ værdier fra Von Tungeln *et al.* 2017, JECFA 2011 og EFSA 2017.

BMDL₁₀ værdien bruges til at beregne "margin of exposure" (MOE), som er forholdet mellem BMDL₁₀ værdien og den estimerede daglige livstidsindtagelse. Et livstidsindtag af et genotoksisk og kræftfremkaldende stof, med en MOE på 10.000 eller derunder, giver anledning til at indtaget vurderes som en sundhedsmæssig risiko for forbrugernes sundhed (EFSA, 2005).

Genotoksicitet: Hvorvidt furan er genotoksisk *in vivo*, er af væsentlig betydning i og med at risikovurderinger foretages forskelligt alt efter om et stof vurderes som genotoksisk eller ej. Furan omdannes som beskrevet, i betydeligt omfang af kroppens cytochrome P450 enzymer (primært CYP2E1) til den reaktive metabolit cis-2-butene-1,4-dial (EFSA, 2017, Moro *et al.* 2012). Data underbygger kun i be-

grænset omfang at furan er genotoksisk, og der er ligeledes plausible forklaringer på stoffets kræftfremkaldende effekter ud fra ikke-genotoksiske mekanismer, eller indirekte genotoksiske skader der vurderes at have en nedre grænse for effekt (EFSA 2017, Moro *et al.* 2012). Flere *in vitro* forsøg har dog vist at cis-2-butene-1,4-dial er genotoksisk (EFSA 2017). Både EFSA (2017); JECFA (2011), og VKM (2012) har vurderet at siden det ikke kan afvises at furan er direkte genotoksisk, er stoffet i vurderingerne behandlet som værende et genotoksisk stof. DTU-fødevarainstitutet vurderer ligeledes at det ikke kan afvises at furan er genotoksisk via en direkte virkningsmekanisme, hvor der principielt ikke kan fastsættes et sikkert indtag. Der er kun ret begrænsede data for hvorvidt methylfuranerne er genotoksiske. Disse stoffer vil derfor ikke blive inddraget i MOE "margin of exposure" beregninger i forhold til kræft.

Som beskrevet er der væsentlig usikkerhed vedrørende furans potentiale til at forårsage kræft ved de lave doser som mennesker normalt udsættes for. Hvad der derimod er velunderbygget, er stoffets kroniske/subkroniske hepatotoksicitet, og som det er relevant at inddrage i vurderingen da en risiko ikke kan afvises ved de indtagsniveauer som mennesker kan få via kosten.

Hepatotoksicitet: Furan er potentielt skadelig for både nyre, lunger og lever, men det er leveren og de galdegange der leder galden fra leveren, som er langt de mest følsomme organer. Det er veldokumenteret at furan er særdeles hepatotoksisk, selv i meget lave doser. Furan kan forårsage nekrose, apoptose og inflammation i leveren (Moro *et al.* 2012). Et 90 dages rottestudie af Gill *et al.* (2010) viste at oralt doseret furan ned til en daglig dose på 0,12 mg/kg legemsvægt forårsagede milde histopathologiske ændringer i form af apoptose, kupffer celle pigmentering og inflammation hos F344 hanrotter. En dose på 0,12 mg/kg legemsvægt pr. dag er det lavest rapporterede LOAEL (lowest observed adverse effect level) i den videnskabelige litteratur. Der blev ikke set nogen skadelige effekter i dette studie ved 0,03 mg/kg legemsvægt pr. dag (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level). I det nyeste 2 års rottestudie udført i regi af NTP ("National Toxicology Program") blev der ligeledes set skadevirkninger på lever og galdegange (kolangiofibrose) ved en dosis på 0,2 mg/kg legemsvægt pr. dag (også F344 rotter, om end ikke helt den samme substamme som i Gill *et al.* studiet) (Von Tungeln *et al.* 2017). Resultaterne fra studiet tyder dog på at effekterne på galdegangene kræver længere tids påvirkning for at manifestere sig end effekterne på leveren (ved den samme dosis). Effekterne på lever og galdegange var næsten fuldstændigt fraværende ved en dosering på 0,092 mg/kg legemsvægt pr. dag (NOAEL). På basis af data fra forekomsten af kolangiofibrose i dette studie beregnede EFSA 2017 en BMDL₁₀ værdi for ikke-neoplastiske effekter til 0,064 mg/kg legemsvægt pr. dag (ud over BMD modelleringen korrigerede EFSA for at dyrene kun var doseret 5 ud af ugens 7 dage i studiet). EFSA vurderede ligeledes at dyrestudier underbygger at 2-methylfuran og 3-methylfuran er omtrent ligeså potente hepatotoksiner som furan, og derfor bør der tages udgangspunkt i den samlede sum af furan, 2-methylfuran og 3-methylfuran ved vurderinger af risikoen for ikke-neoplastiske skadevirkninger.

Både VKM, JECFA og EFSA vurderer at indtaget af furan fra fødevarer kan udgøre en sundhedsmæssig risiko. EFSA's (2017) beregninger viser at i flere af de europæiske kostundersøgelser er indtaget af furan, 2-methylfuran og 3-methylfuran af en størrelsesorden hvor en betydelig del af borgerne har et indtag hvor der kan være en risiko for ikke-neoplastiske skadevirkninger (MOE < 100 svarende til et indtag over 0,64 µg/kg legemsvægt pr. dag). Dette gælder inden for alle aldersgrupper, men særligt

for den voksne/ældre del af befolkningen. Datagrundlaget er dog pt. begrænset for indholdet af furaner i mange fødevarergrupper, hvilket bidrager til usikkerheden i EFSA's seneste eksponeringsvurdering. Beregninger baseret på danske kostundersøgelser viser at MOE for 95 percentilen (medium bound data) til at være; spædbørn: 60, småbørn: 110, børn: 145, unge: 156, voksne: 11 og ældre: 10. Det er således blandt spædbørn og voksne/ældre der kan ses en potentiel risiko. Voksne/ældre danskere er de mest eksponerede blandt de EU lande der har leveret kostdata til EFSA. Det skal dog bemærkes at EFSA bruger forældede danske kostdata (2005-2008) i deres eksponeringsberegninger, så der kan være sket ændringer i indtaget. Tilsvarende beregninger fra EFSA vedr. neoplastiske skadevirkninger viser desuden at størstedelen af de europæiske befolkninger har et indtag hvor en risiko for kræft ikke kan afvises ($MOE < 10.000$). Men som beskrevet er der væsentlige usikkerheder vedr. den kræftfremkaldende mekanisme, så EFSA vurderer at disse data skal ses mere som data der understøtter den overordnede sundhedsmæssige betænkelighed ved det nuværende indtag af furan. Dette skal ses i modsætning til andre vurderinger af kræftfremkaldende stoffer (eks. pyrrolizidinalkaloider), hvor der er en klar dokumentation for at stoffet er genotoksisk efter en direkte virkningsmekanisme, og hvor denne vurdering er fuldstændig bærende for den samlede risikovurdering (og altså ikke blot understøttende).

Sundhedsmæssig vurdering

Furaner i små- og spædbørns mad

Furaner dannes under varmebehandling af fødevarer i dåser og glas og under ristning af fx kaffe. Furaner er derfor en almindelig forekommende procesforurening i spædbørns mad. Af EFSA (2017, annex A) er indholdet af furan i "ready-to-eat" spæd- og småbørns mad opgjort på basis af data fra 2438 prøver. Gennemsnitsindholdet er beregnet til 31 µg furan/kg, og med en 95 percentil på 83 µg/kg (medium bound data). Furanindholdet i "ready-to-eat" kategorien ligger også klart højere end i andre typer mad til spæd- og småbørn. Eksempelvis for rent cerealiebaserede fødevarer, så ligger gennemsnitsindholdet på 7,2 µg/kg (medium bound data). Furanindholdet i de to her analyserede prøver ligger således klart over gennemsnitsindholdet i sin fødevarerkategori, og det ene produkt ligger over 95 percentilen. Det skal bemærkes at EFSA's data for indhold af furan i fødevarer, er beregnet ud fra analyser af furan alene, i og med kontrolanalyser af 2- og 3-methylfuran først har vundet almindeligt indpas efter EFSA's vurdering. Den nuværende aktionsgrænse på 50 µg furan/kg fødevarer er fastsat ud fra en vurdering om hvad der er anset som værende praktisk opnåeligt at holde sig under ved produktion af små- og spædbørns mad.

Risiko for Ikke-neoplastiske skadevirkninger fra de vurderede produkter

I forhold til den videre risikovurdering tages der udgangspunkt i EFSA's 2017 $BMDL_{10}$ værdi for ikke-neoplastiske effekter sat til 0,064 mg/kg legemsvægt pr. dag. Der anvendes i vurderingen en usikkerhedsfaktor på 10 for at tage højde for forskelle mellem dyr og mennesker og en faktor 10 for variation mellem mennesker. Det vurderes derfor at en dosis på under 0,64 µg/kg legemsvægt pr. dag (64 µg/kg legemsvægt pr. dag/100) ikke vil udgøre en risiko for skader på lever og galdegange. Et indtag under 0,64 µg/kg legemsvægt pr. dag vil ligeledes dække en evt. risiko for udvikling af kræft, i det omfang furans kræftfremkaldende effekt beror på ikke-genotoksiske mekanismer. Det kan indvendes at

den pågældende BMDL₁₀ værdi som udgangspunkt for den videre risikovurdering, er konservativt i forhold til vurdering af det tidsmæssigt begrænsede indtag af små- og spædbørnsmad. Men omvendt peger Gill *et al.* (2010) 90 dages studie på at eksponeringstiden ikke nødvendigvis skal være særlig lang før der kan opstå en hepatotoksisk påvirkning.

Den aldersgruppe der potentielt har det højeste indtag af furan pr. kg legemsvægt fra de pågældende produkter, er spædbørn fra 5,3 måneder til 8,0 måneder. Spædbørn fra denne aldersgruppe har et gennemsnitligt indtag på 147 g industrielt fremstillet spædbørnsmad (grød + mos)/dag. Det tilsvarende tal for 95 percentilen er 450 g/dag. For den videre beregning tages der udgangspunkt i P95 data, så risikovurderingen er dækkende for størstedelen af spædbørn uanset alder. Gennemsnitsvægten for de 5,3-8,0 måneder gamle spædbørn er 8,4 kg, hvilket vil sige at de kan indtage op til 5,4 µg furaner (furan + 2-methylfuran + 3-methylfuran) dagligt, uden at vil være en sundhedsmæssig risiko for non-genotoksiske skadevirkninger.

Tubemaden kan indtages både opvarmet eller koldt. Hvis produktet spises koldt eller opvarmes i tuben må det antages at der ikke sker noget videre tab af furan der ellers er et relativt flygtigt stof. Der er tidligere regnet med et tab på 50 % for opvarmede babymadsprodukter, som er skønnet på basis af forsøg med opvarmning af "ready to eat" produkter (DTU, 2009). Men i dette tilfælde er det kun tale om en let opvarmning, så et evt. tab må forventes at være meget mindre. Det vurderes således ikke at der er basis for at inddrage en korrektion for afdampning af furan, når der er tale om "ready-to-eat" produkter på tube.

Det antages endvidere at barnets indtag af spædbørnsmad er fordelt på tre daglige portioner, og at tubemad alene indtages 1 gang dagligt. Ud fra disse antagelser vil et spædbarn (alder: 5,3-8,0 måneder) med et højt af spædbørnsmad, og som dagligt spiser 450 g industrielt fremstillet spædbørnsmad, spise 150 g af et tubemadsprodukt. Men i og med at en tube kun indeholder 120 g, og det skønnes at der normalt ikke åbnes to tuber til et måltid, så foretages beregningen ud fra de 120 g. Med udgangspunkt i et indhold af furaner på hhv. 79,5 µg/kg og 107,2 µg/kg i produkterne, så svarer det til et dagligt indtag af furan på hhv. 1,14 og 1,53 µg/kg legemsvægt. Hvis samme beregning blev foretaget for et småbarn på 1-2 år (gns. vægt 11,7 kg), ville indtaget være hhv. 0,82 og 1,10 µg/kg legemsvægt pr. dag.

Hertil kommer at det må forventes at den øvrige spædbørnsmad heller ikke er fri for furan. Eksempelvis, hvis det groft antages at den resterende industrielt fremstillede mad udgøres af cerele-baseret spædbørnsmad med et gennemsnitsindhold på 7,2 µg/kg, så stiger det samlede daglige indtag for et spædbarn til 1,42 og 1,81 µg/kg legemsvægt pr. dag. Alle de ovenstående beregnede indtag ligger væsentligt over de 0,64 µg/kg legemsvægt pr. dag der vurderes til at være et sikkert indtag.

Risiko for neoplastiske skadevirkninger fra de vurderede produkter

Med udgangspunkt i EFSA BMDL₁₀ værdi for neoplastiske effekter (1310 µg furan/kg legemsvægt per dag), så ligger store dele af den europæiske befolkning med en eksponeringsmargin (MOE) under

10.000 hvilket giver anledning til en generel sundhedsmæssig risiko, og dermed et rationale for at arbejde for at begrænse indholdet af furan i produkter der i særlig grad kan bidrage til befolkningens samlede eksponering.

I forhold til ovenstående scenarie med et estimeret indtag på 0,92 - 1,23 µg furan/kg legemsvægt pr. dag fra tubemaden alene, vil MOE ligge på 1424 og 1063, altså et godt stykke under 10.000 som er grænsen for at en sundhedsmæssige risiko kan vurderes som lav, hvis et stof vurderes som både kræftfremkaldende og genotoksisk.

Referencer

EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. EFSA Journal 4 (8):4572, 1-31.

EFSA 2011: Update on furan levels in food from monitoring years 2004-2011 and exposure assessment, Scientific report of EFSA. The EFSA Journal 2011; 9(9):2347, 1-33

EFSA 2017: Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. EFSA Journal 2017;15(10):5005, 1-142.

Gill S., Bondy G., Lefebvre D.E., Becalski A., Kavanagh M., Hou Y., Turcotte A.M., Barker M., Weld M., Vavasour E. & Cooke G.M. 2010. Subchronic oral toxicity study of furan in Fischer-344 rats. Toxicological Pathology, vol. 38, pp. 619-630

JECFA 2011: Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO food additives series: 63, FAO JECFA toxicological monograph 8. Prepared by the 72nd meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on food additives (JECFA). pp. 487-603 (furan)

Moro S., Chipman J.K., Wegener JW., Hamberger C., Dekant, W. & Mally A. 2012. Furan in heat-treated foods: Formation, exposure, toxicity, and aspects of risk assessment. *Molecular Nutrition and food Research*, vol. 56. pp. 1197-1211

VKM 2012: Risk assessment of furan exposure in the Norwegian population, Vitenskabskomiteen for mattrygghet (VKM). Opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids, materials in contact with food and cosmetics and the panel on contaminants of the Norwegian scientific committee. ISBN: 978-82-8259-064-8, pp. 1-107

Von Tungeln LS., Walker NJ., Olson GR., Mendoza MCB, Felton RP., Thorn BT., Marques MM., Pogribny IP., Doerge DR & Beland, FA. 2017. Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 99. pp. 170-181.