



Nederlandse Voedsel- en
Warenautoriteit
Ministerie van Landbouw,
Natuur en Voedselkwaliteit

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport en de inspecteur-generaal van de NVWA

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek over

Gezondheidsrisico's van borstvoedingsthee

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contact

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@nvwa.nl

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Datum
20 oktober 2020

Aanleiding

Borstvoedingsmix of borstvoedingsthee is verkrijgbaar op de Nederlandse markt en wordt op de websites van fabrikanten en verkopers aangeprezen voor zwangere en lacterende vrouwen omdat de ingrediënten in de thee de melkafscheiding bij zogende vrouwen zouden ondersteunen.

Het Voedingscentrum stelt dat kleine baby's vrij snel meer allylalkoxybenzenen (zoals estragol en methyleugenol) uit venkel en anijs binnen kunnen krijgen dan goed voor ze is. Daarom geldt het advies voor moeders die borstvoeding geven om geen venkel- en anijsthee te nemen en ook geen venkel- en anijsthee te geven aan baby's. Zwangere vrouwen krijgen momenteel het advies om niet meer dan 1-2 koppen venkel- en anijsthee per dag te drinken. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) adviseert vrouwen die borstvoeding geven ook om geen venkel- en anijsthee en daarnaast ook geen karwijthee te drinken en de inname van kruiden die estragol bevatten te minimaliseren. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority, EFSA) heeft anijs, venkel en karwij opgenomen in het Compendium of Botanicals. Deze database bevat plantaardige producten die van nature componenten bevatten die mogelijk zorgelijk zijn voor de volksgezondheid. Anijs is opgenomen vanwege de aanwezigheid van estragol, venkel vanwege de aanwezigheid van estragol en trans-anethol, en karwij vanwege de aanwezigheid van d-carvon (FO, 2020).

Vraag

Directie Handhaven van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) heeft bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) de volgende vraag gesteld: Is consumptie van thee met venkel en anijs door vrouwen die borstvoeding geven een gevaar voor de gezondheid van de baby?

Aanpak

Om de vraag over de risico's voor de gezondheid van baby's na consumptie van moedermelk van een moeder die borstvoedingsthee heeft gedronken te beantwoorden, heeft BuRO literatuuronderzoek gedaan naar borstvoedingsthee en stoffen in borstvoedingsthee. Er is in Pubmed en Web of Science gezocht naar literatuur met combinaties van de volgende trefwoorden: tea, fennel (*Foeniculum vulgare*), anise (*Pimpinella anisum*), fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*), goat's-Rue (*Galega officinalis*), breast feeding en breast milk. Een additioneel onderzoek in PubMed is uitgevoerd naar estragol met als trefwoord 'estragol' in de titel. Vervolgens heeft BuRO het RIVM/WFSR Front Office Voedsel- en

Productveiligheid (verder FO) gevraagd om een risicobeoordeling voor borstvoedingsthee uit te voeren.

Het FO heeft een risicobeoordeling uitgevoerd voor de belangrijkste stoffen in anijs, venkel en karwij, te weten estragol, trans-anethol en d-carvon. De FO-beoordeling is bijgevoegd als bijlage 1 en vormt samen met het door BuRO uitgevoerde literatuuronderzoek de basis voor dit advies.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Bevindingen

Gevareninventarisatie

- Borstvoedingsthee is geen in de wet vastgelegde term. Volgens de informatie op de verpakking zijn de theeën speciaal bestemd voor vrouwen die borstvoeding (gaan) geven. De theeën zijn vaak voorzien van gezondheidsclaims over bevordering van de moedermelkproductie en verbetering van de moedermelk. Deze theeën bevatten in de regel venkel, anijs en karwij. Er zijn ook mixen en theeën in de handel die fenegriek, gezegende distel, brandnetel, geitenruit, alfalfa, mariadistel, heemstwortel, koriander, komijn en verbena bevatten. De exacte samenstelling is in de regel niet bekend.
- Gezondheidsclaims voor voedingsmiddelen met botanische ingrediënten zijn (nog) niet beoordeeld. Het beoordelen van gezondheidsclaims op effectiviteit en niet op veiligheid kan leiden tot misleiding omdat het voedingsmiddel weliswaar de beoogde werking heeft maar ook een gezondheidsrisico kan hebben.

Gevarenkarakterisatie

- De belangrijkste stoffen in venkel, anijs en karwij zijn estragol, trans-anethol en d-carvon. Er kunnen ook andere stoffen voorkomen in borstvoedingsthee.
- Estragol is een genotoxisch carcinogeen. EFSA heeft een benchmark dose limit (BMDL₁₀¹) van 9-33 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid gebaseerd op basis van de incidentie van levertumoren in vrouwtjesmuizen.
- Het meest kritische effect van trans-anethol is levertoxiciteit. Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) heeft een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) afgeleid van 0-2 mg/kg lichaamsgewicht. De ADI is gebaseerd op een 90-dagen onderzoek bij ratten waarbij hepatotoxische effecten zijn waargenomen.
- Levertoxiciteit is ook het meest kritische effect van d-carvon. EFSA heeft een ADI van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht voor d-carvon afgeleid.
- Alle drie stoffen (estragol, trans-anethol en d-carvon) hebben dus toxische effecten op de lever.

Blootstellingsschatting

- Het gebruiksadvies van de meeste fabrikanten ligt tussen één en vier koppen thee per dag en geeft aan om de borstvoedingsthee vanaf het einde van de zwangerschap en gedurende de volledige borstvoedingsperiode te gebruiken.
- Er zijn geen gegevens over de consumptie van borstvoedings-, venkel- of anijsthee. In dit advies wordt uitgegaan van een inname volgens het gebruiksadvies van maximaal vier koppen thee per dag (één liter thee).
- De concentraties estragol, trans-anethol en d-carvon in thee kunnen sterk verschillen. Dit is onder andere afhankelijk van de manier waarop de thee wordt bereid.
- Chemische analyses van estragol in moedermelk ontbreken. Het FO heeft een kinetiekmodel gebruikt om de estragolconcentratie in lichaamsvet en vervolgens melkvet te berekenen. Voor trans-anethol en d-carvon gebruikt het

¹ BMDL₁₀ is het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een 10% extra risico oplevert.

FO de gemiddelde piekconcentraties gemeten in moedermelk en gerapporteerd in de literatuur.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Risicokarakterisatie

- De inname van trans-anethol en d-carvon uit borstvoedingsthee liggen onder de respectievelijke ADI's. Wanneer rekening wordt gehouden met de totale (hoge) inname van d-carvon, zoals door EFSA berekend, wordt de ADI licht overschreden.
- De inname van estragol en trans-anethol uit andere voedingsmiddelen zijn niet bekend.
- De estragolinname van een moeder na consumptie van één liter borstvoedingsthee per dag leidt tot een range van margins of exposure (MOE's) van 306-158.000.
- De cut off-waarde die wordt gebruikt om een conclusie te trekken over de betekenis van een MOE is 10.000, de waarde die EFSA hanteert voor genotoxisch carcinogenen.
- Een MOE-benadering gaat uit van een levenslange, dagelijkse blootstelling. Rekening houdend met een beperkte duur van inname (namelijk van het einde van de zwangerschap en gedurende zes maanden lactatie) leidt tot MOE's van 15.300 tot 7.900.000 voor estragol; de MOE voor de hoogste inname en hoogste estragolconcentratie wordt dan 6800. Voor vrouwen die kruidentheeën met estragol regelmatig drinken, bijvoorbeeld om de andere dag, zou de correctie een factor twee zijn, resulterend in MOE's van 612-315.790 voor estragol.
- Wanneer borstvoedingsthee, zijnde thee die onder andere estragol bevat, alleen wordt gebruikt door vrouwen tijdens de laatste maanden van de zwangerschap en gedurende hun lactatieperiode, lijken de gezondheidsrisico's voor de vrouw aanvaardbaar. Dit geldt zeker wanneer in plaats van vier koppen thee, minder koppen thee worden gedronken.
- De grootste onzekerheden in de risicobeoordeling voor baby's zijn de hoeveelheden van de onderzochte stoffen in moedermelk, de aanwezigheid van andere plantaardige stoffen in borstvoedingsthee waarvan de gezondheidseffecten onbekend zijn en de gezondheidseffecten van de stoffen bij een snel groeiende en ontwikkelende baby.
- BuRO meent, aanvullend op de beoordeling van het FO, dat vanwege de genoemde onzekerheden en de wetenschappelijke discussie over het toepassen van MOE of ADI's voor zuigelingen, het toepassen van een extra onzekerheidsfactor bij de beoordeling van gezondheidsrisico's van baby's is gerechtvaardigd.
- Dit leidt tot berekeningen waaruit blijkt dat een gezondheidsrisico na inname van baby's van moedermelk van moeders die een liter estragolbevattende borstvoedingsthee hebben gedronken, niet kan worden uitgesloten.
- De baby's worden niet levenslang blootgesteld maar gedurende korte tijd (zes maanden). Onduidelijk is in de wetenschappelijke literatuur of hiervoor moet worden gecorrigeerd en wat de effecten van (genotoxisch) carcinogene stoffen zijn wanneer ze in de eerste levensmaanden worden geïntroduceerd.
- De risico's van trans-anethol en d-carvon via de moedermelk voor baby's zijn verwaarloosbaar omdat de geschatte inname ruim onder de ADI's liggen.

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437

Beantwoording van de vraag

Is consumptie van thee met venkel en anijs door vrouwen die borstvoeding geven een gevaar voor de gezondheid van de baby?

Gezien de vele onzekerheden met betrekking tot de inname en effecten van estragol, een genotoxisch carcinogene stof, uit moedermelk van een moeder die vanaf het eind van de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode vier koppen borstvoedingsthee met anijs, venkel en/of karwij per dag drinkt, concludeert BuRO dat een gezondheidsrisico van estragol voor baby's gevoed met

deze moedermelk niet volledig kan worden uitgesloten en moet worden afgeraden (uit voorzorg). De gezondheidsrisico's van trans-anethol en d-carvon zijn voor baby's verwaarloosbaar.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Advies van BuRO

De belangrijkste stoffen die voorkomen in borstvoedingsthee zijn bekeken. Er kunnen echter nog verschillende andere stoffen voorkomen in borstvoedingsthee. De beoordeling op basis van met name estragol geeft voldoende aanleiding tot de volgende adviezen.

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport

- Vraag het Voedingscentrum het gebruik van borstvoedingsthee met venkel en anijs door vrouwen die borstvoeding geven en zwangere vrouwen af te raden en dit ook onder de aandacht van verloskundigen, kraamverpleegkundigen en consultatiebureaus te brengen.
- Agendeer de beoordeling van gezondheidsclaims van borstvoedingstheeën met botanische ingrediënten bij de Europese Commissie en dring er daarbij op aan om een gezondheidsclaimbeoordeling van borstvoedingstheeën vergezeld te laten gaan van een veiligheidsbeoordeling.

Aan de inspecteur-generaal van de NVWA

- Besteed op de website aandacht aan de mogelijke gezondheidsrisico's van borstvoedingsthee, dat wil zeggen thee met ingrediënten die worden verhandeld met als doel om de borstvoeding te verbeteren of te bevorderen. Benadruk dat deze thee nadelige gezondheidseffecten kan hebben en moet worden afgeraden voor de doelgroepen, te weten zwangere en lacterende vrouwen.

Hoogachtend,

Prof. dr. Antoon Opperhuizen
Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Onderbouwing

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Borstvoedingsthee

Borstvoedingsmix of borstvoedingsthee is in Nederland te koop en wordt op de website van de fabrikant of verkoper aangeprezen vanwege de melksecretiebevorderende werking van de ingrediënten in de thee. Deze theeën bevatten venkel, anijs en karwij. Er zijn ook borstvoedingsmixen in de handel die fenegriek, gezegende distel, brandnetel, geitenruit (*Galega officinalis*), alfalfa, mariadistel, heemstwortel, koriander, komijn en/of verbena bevatten. Uit de zaden wordt olie geperst of van de zaden wordt thee getrokken.

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

De verklaring voor het aanmaken en bevorderen van de moedermelkproductie is gelegen in een op oestrogeen gelijkende stof in deze kruiden, die de melkproductie zou verhogen (een galactagogue). Er wordt voor deze mixen of theeën geclaimd dat de aanwezige stoffen de melk voedzamer maken, de borstvoeding stimuleren en darmproblemen bij baby's verminderen.

Waarschuwingen

Het Voedingscentrum stelt dat kleine baby's vrij snel meer allylalkoxybenzenen (zoals estragol en methyleugenol) uit venkel en anijs binnen kunnen krijgen dan goed voor ze is. Daarom geldt het advies voor moeders die borstvoeding geven om geen venkel- en anijsthee te nemen en ook geen venkel- en anijsthee te geven aan baby's. Zwangere vrouwen krijgen momenteel het advies om niet meer dan 1-2 koppen venkel- en anijsthee per dag te drinken².

Ook het Europees Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) adviseert vrouwen die borstvoeding geven om geen venkel-, anijs- of karwijthee te drinken. Wegens een gebrek aan gegevens kon het Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) van EMA niet concluderen dat de inname van deze theeën geen schadelijk effect heeft op een baby (HMPC, 2007;2013). EMA adviseert vrouwen die borstvoeding geven om ook de inname van kruiden die estragol bevatten te minimaliseren. EMA geeft aan dat meer onderzoek nodig is naar de effecten van een lage inname van estragol (HMPC, 2005;2008).

De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority, EFSA) heeft anijs, venkel en karwij opgenomen in het Compendium of Botanicals³. Deze database bevat plantaardige producten die van nature componenten bevatten die mogelijk tot zorg zijn voor de volksgezondheid als ze aanwezig zijn in voedsel. Anijs is opgenomen vanwege de aanwezigheid van estragol, venkel vanwege de aanwezigheid van estragol en anethol en karwij vanwege de aanwezigheid van d-carvon (FO, 2020).

Donoren aan de moedermelkbank⁴ mogen bepaalde medicijnen, vitaminepillen en kruidenpreparaten niet gebruiken. De moedermelkbank raadt donoren aan matig te zijn met anijsdranken en geen venkel- en anijsthee (zoals borstvoedingsthee) te drinken; de schadelijkheid van andere kruiden valt niet uit te sluiten. Het advies is om tijdens de lactatieperiode geen gebruik te maken van kruidenpreparaten met uitzondering van kookkruiden en maximaal één zakje kruidenthee (bijvoorbeeld kamille-, rooibos- of muntthee) te gebruiken. Borstvoedingsthee mag niet worden gedronken (persoonlijke communicatie).

² <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/allylalkoxybenzenen.aspx> en <https://www.voedingscentrum.nl/nl/mijn-kind-en-ik/borstvoeding-en-flesvoeding/borstvoeding-geven/eten-tijdens-de-borstvoeding.aspx>

³ Beschikbaar via <https://www.efsa.europa.eu/en/data/compendium-botanicals>

⁴ <https://www.vumc.nl/zorg/expertisecentra-en-specialismen/moedermelkbank-1.htm>

Wetgeving

Borstvoedingsthee of -mix is niet gedefinieerd in wetgeving.

Verordening (EU) nr. 1169/2011 over de verstrekking van voedselinformatie heeft tot doel een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en de belangen van de consumenten door de eindverbruikers een basis te verschaffen voor het maken van goed doordachte keuzes en een veilig gebruik van levensmiddelen (artikel 3). Artikel 7 van de Verordening bepaalt dat voedselinformatie niet misleidend mag zijn, met name niet:

- a) ten aanzien van de kenmerken van het levensmiddel, en vooral niet ten aanzien van de aard, identiteit, eigenschappen, samenstelling, hoeveelheid, houdbaarheid, land van oorsprong of plaats van herkomst en wijze van vervaardiging of productie;
- b) door aan het levensmiddel effecten of eigenschappen toe te schrijven die het niet bezit;
- c) door te suggereren dat het levensmiddel bijzondere kenmerken vertoont terwijl alle soortgelijke levensmiddelen dezelfde kenmerken bezitten, met name door nadrukkelijk te wijzen op het ontbreken of aanwezig zijn van bepaalde ingrediënten en/of voedingsstoffen.

Daarnaast mag op basis van Artikel 7 de voedselinformatie geen eigenschappen toeschrijven aan levensmiddelen inzake het voorkómen, behandelen of genezen van een menselijke ziekte, noch toespelingen maken op dergelijke eigenschappen. Dit geldt ook voor reclame en de wijze van aanbieding van de levensmiddelen en met name de vorm of het uiterlijk van de levensmiddelen, en de verpakking, het gebruikte verpakkingsmateriaal, de wijze waarop de levensmiddelen worden gepresenteerd, alsmede de omgeving waarin zij worden uitgesteld.

Verordening (EG) nr. 1924/2006 regelt voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen. Overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1924/2006 zullen toegestane claims worden opgenomen in het Repertorium (een database) van de Europese Unie van voedings- en gezondheidsclaims op levensmiddelen. Vanaf begin december 2012 zijn alle claims die niet op de lijst voorkomen, verboden (met uitzondering van de claims die nog worden onderzocht). De beoordeling van claims over botanische ingrediënten (zoals venkel, anijs en karwij) staat nog steeds 'on hold'. In het EU Register on nutrition and health claims made on food⁵ staan dus geen goedgekeurde claims voor (zaden van) venkel, anijs, fenegriek, geitenruit of karwij omdat deze nog niet zijn beoordeeld.

Verordening (EG) nr. 1334/2008 verbiedt het gebruik van estragol, methyleugenol en safrol als zuivere stof (aroma) in voedingsmiddelen. De kruiden waarin deze stoffen voorkomen, zoals kaneel, nootmuskaat en anijs, mogen wel aan voedingsmiddelen worden toegevoegd. De hoeveelheid is dan aan een maximum gebonden.

Gevareninventarisatie: stoffen in borstvoedingsthee

Er zijn veel verschillende borstvoedingstheeën en meestal is de exacte samenstelling niet bekend omdat de hoeveelheden van de ingrediënten niet bekend zijn. Vaak wordt aanbevolen om de borstvoedingsthee gedurende de volledige borstvoedingsperiode te gebruiken. Bij sommige theeën wordt gebruik vanaf het einde van de zwangerschap geadviseerd.

Uit een inventarisatie van het RIVM/WFSR Front Office Voedsel- en Productveiligheid (FO) bleek dat alle borstvoedingstheeën aangeboden via

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

⁵ Beschikbaar via http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home; geconsulteerd op 6 augustus 2019

Nederlandse webwinkels, venkel en/of anijs bevatten en vaak ook karwij. Het FO heeft daarom de risicobeoordeling gebaseerd op specifieke stoffen uit venkel, anijs en karwij, namelijk estragol, trans-anethol en d-carvon (Bijlage 1).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

De kruiden venkel en anijs bevatten allylalkoxybenzenen (alkenylbenzenen of fenylethers) zoals estragol, methyleugenol, safrol en myristicine. De karwijvrucht en karwijolie bevatten vooral d-carvon. Een EFSA ESCO-werkgroep (2009) concludeerde dat de belangrijkste toxicologische componenten in de vruchten en olie van bittere venkel, estragol en trans-anethol waren.

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

In Italië werd van verschillende soorten zoete venkelthee (voorverpakt en los) de samenstelling onderzocht met behulp van high-performance liquid chromatography (HPLC). De vier meest voorkomende stoffen waren: chlorogeenzuur, quercetin-3-O- β -D-glucuronide, p-anijsaldehyde (4-methoxybenzaldehyde) en trans-anethol (Bilia et al., 2000). Later hebben dezelfde auteurs opnieuw de samenstelling van commercieel verkrijgbare theeën met zoete venkel onderzocht met behulp van gaschromatografie-massaspectrometrie (GC-MS). In alle onderzochte monsters (n=17) was anethol aanwezig, gevolgd door anijsaldehyde. Daarnaast bevatte de meerderheid van de monsters ook eugenol, methylchavicol (estragol) en fenchon. In een klein aantal monsters werd ook nog limoneen, kamfer, α -terpineol en carvon aangetroffen (Bilia et al., 2002). In Oostenrijk is de samenstelling van thee getrokken van bittere venkel onderzocht met behulp van stoomdestillatie en vaste fase-extractie. De belangrijkste stoffen waren trans-anethol en fenchon, en in mindere mate estragol (Tschiggerl & Bucar, 2010).

Tabel 1 geeft een overzicht van onderzoeken uit de wetenschappelijke literatuur waarin ingrediënten van venkelthee zijn aangetoond. Uit tabel 1 kan worden geconcludeerd dat venkelthee verschillende stoffen kan bevatten. Bijna alle theeën bevatten estragol; dat was ook meestal het onderwerp van onderzoek.

Het FO heeft naast venkelthee ook een overzicht gemaakt van gemengde thee. Dit is thee bestaande uit venkel en/of anijs en/of karwij en andere planten en kruiden, zoals zoethout, pepermint en kaneel.

Tabel 1. Een overzicht van onderzochte stoffen in en concentraties estragol in venkelthee (zie ook bijlage 1).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Venkelthee	Stoffen	Estragolconcentratie (µg/l)	Referentie
Zoete venkelthee	Chlorogeenzuur, quercetin-3-O-β-D-glucuronide, p-anijsaldehyde, trans-anethol		(Bilia et al., 2000)
Zoete venkelthee	Anethol, anijsaldehyde, eugenol, estragol, fenchon, limoneen, kamfer, α-terpineol, carvon		(Bilia et al., 2002)
Bittere venkelthee	Trans-anethol, fenchon, estragol		(Tschiggerl & Bucar, 2010)
Venkelthee	Estragol	241-2058 ^a 9-912 ^b	(Raffo et al., 2011)
Venkelthee	Estragol	16-5360	(van den Berg et al., 2014)
Venkelthee	Estragol	57-246	(Basaglia et al., 2014)
Venkelthee	Estragol	<LOQ-4633 ^c	(Mihats et al., 2017)
Venkelthee	Estragol, trans-anethol, carvon	2200-3610 ^d	(Zeller & Rychlik, 2006;2009)
Thee met venkelzaad	Estragol, trans-anethol, carvon	<LOQ ^e -270	RIKILT, 2012 (bijlage 1)
Venkelthee	Estragol	8-138	(Ning et al., 2018)

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

^a Estragolconcentratie gemeten in losse thee.

^b Estragolconcentratie gemeten in theezakjes.

^c Estragolconcentratie in instant thee: <LOQ; theezakje: 78-1544 µg/l en thee van gedroogde vruchten: 105-4634 µg/l.

^d Estragolconcentratie van 2,5 g versgemalen vruchten in 150 ml kokend water, 10 minuten.

^e LOQ = 100 µg/l.

Gevarenkarakterisatie: toxiciteit

Estragol

Estragol (fenylpropanoïde) behoort tot de groep van de allylalkoxybenzenen. Het Scientific Committee on Food (SCF) concludeerde dat estragol genotoxisch en carcinogeen is (SCF, 2001). Ook HMPC classificeerde estragol als een genotoxisch carcinogeen (HMPC, 2005;2014).

Estragol is levercarcinogeen in knaagdieren (muizen en ratten) en wordt genotoxisch carcinogeen na activatie in de lever tot de DNA-reactieve metaboliet 1'-sulfoxyestragol (Suzuki et al., 2012; Ding et al., 2015; Punt et al., 2016; Yang et al., 2020). Deze metaboliet bindt aan DNA en vormt zo DNA-adducten. DNA-adducten moeten tijdig worden gerepareerd door de cel om accumulatie te voorkomen. Uit onderzoek van Ding et al. bleek dat meerdere mechanismen een rol spelen bij de genotoxiciteit van estragol. DNA-schade ontstaat na stof-specifieke interactie waarbij oxidatieve soorten zijn betrokken (Ding et al., 2015). Levorato et al. onderzochten venkelzaadpoeder en venkelzaadolie om de *in vitro* toxiciteit (HepG2-cellen) van estragol te bepalen. Het venkelzaadpoeder veroorzaakte geen DNA-schade, apoptosis of celcyclusverstoring. Venkelzaadolie induceerde geen genetische schade maar vertoonde wel dosis-afhankelijke

apoptotische effecten op de HepG2-cellen (Levorato et al., 2018). Punt et al. gebruikten een PBK (physiologically-based kinetic)-model om DNA-adductconcentraties in de mens na inname van estragol te modelleren. Bij een dagelijkse inname van estragol van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht, bleken de voorspelde concentraties van DNA-adducten lager dan die die leidden tot tumorvorming in knaagdieren (Punt et al., 2016). De vorming en reparatie van DNA-adducten werd bestudeerd in verschillende *in vitro* levercelmodellen. De enzymatische reparatie van DNA-adducten gevormd na blootstelling aan estragol of 1'-hydroxyestragol was beperkt en zal leiden tot mogelijke accumulatie van schade na herhaalde dagelijkse blootstelling. Dat dit enzymatische reparatiemechanisme niet goed werkt, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de beperkte structuurverandering van de dubbele DNA-helix resulterend in een inactivatie van het nucleotidereparatiesysteem (Yang et al., 2020).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437

Van den Berg et al. lieten zien dat botanische voedingssupplementen waarin basilicum voorkomt, naast estragol ook andere stoffen bevatten met een *in vitro* SULT (estrogeen sulfotransferasen)-remmende activiteit. Nevadensine werd geïdentificeerd als een remmer in het poedersupplement van basilicum. Met behulp van PBK-modellering werd vervolgens onderzocht of het waargenomen remmende effect ook optreedt *in vivo*. Risicobeoordelingen lieten zien dat de effecten van estragol en nevadensine in eenzelfde matrix leidden tot een toename van de MOE bij concentraties zoals ze voorkomen in voedingssupplementen (van den Berg et al., 2013).

Yancu et al. onderzochten het effect van estragol en trans-anethol op de vorming van steroïden in een model met foetusachtige adrenocorticale (H295R) en placentale trofoblastachtige cellen. Na een blootstelling van 24 uur aan de cellen, waren de hormoonconcentraties van estradiol, estron, dehydro-epi-androsteron, androstenedion, progesteron en estriol significant toegenomen. Estragol en trans-anethol veranderden de expressie van verschillende steroïdogene (bij de vorming van steroïden betrokken) sleutelenzymen significant, zoals enzymen betrokken bij cholesteroltransport en steroïdenhormoonbiosynthese (Yancu et al., 2019).

EFSA heeft een benchmark dose limit (BMDL₁₀)⁶ van 9-33 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid gebaseerd op de incidentie van levertumoren in vrouwtjesmuizen (EFSA, 2009). De BMDL₁₀ is afgeleid op basis van een onderzoek waarin vrouwtjesmuizen gedurende twaalf maanden werden blootgesteld aan estragol (2300 of 4600 mg/kg) via voedsel (150-300 of 300-600 mg/kg lichaamsgewicht per dag).

HMPC heeft een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) afgeleid van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag (maximale inname 0,5 mg/dag) voor kortdurende inname (maximaal veertien dagen) van een kruidengeneesmiddel door volwassenen. De ADI geldt ook voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (HMPC, 2014). Voor kinderen van 20 kg is dit 0,2 mg estragol per dag (HMPC, 2014). De ADI is gebaseerd op de afgeronde BMDL₁₀-waarde (10 mg/kg lichaamsgewicht per dag) zoals door EFSA afgeleid. HMPC gebruikt een veiligheidsfactor van 1000 omdat de BMDL₁₀-waarde een maat is voor effect en geen No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) is. Daarnaast neemt HMPC aan dat er een drempel is voor de genotoxische en carcinogene werking van estragol (HMPC, 2014).

In dit advies wordt de BMDL₁₀ zoals afgeleid door EFSA gehanteerd. Voor genotoxisch carcinogenen hanteert EFSA een margin of exposure (MOE) van 10.000.

⁶ BMDL₁₀ is het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een 10% extra risico oplevert.

Trans-anethol

Anethol behoort tot de groep propenylalkoxybenzenen en bestaat uit cis- en trans-isomeren. Venkel bevat voornamelijk trans-anethol (70%) en kleine hoeveelheden cis-anethol (3%)⁷. Na orale inname wordt trans-anethol snel opgenomen in het lichaam en vervolgens binnen acht uur uitgescheiden voornamelijk via de urine als methoxyhippuurzuur (HMPC, 2008).

Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) concludeerde in 1999 dat trans-anethol en metabolieten waarschijnlijk *in vivo* niet genotoxisch zijn. In een 90-dagen onderzoek bij ratten zijn hepatotxische effecten (veranderingen in serumparameters kenmerkend voor hepatotoxiciteit) geobserveerd die waarschijnlijk werden veroorzaakt door de metaboliet anetholepoxide. Met de gegevens van dit onderzoek is een No Observed Effect Level (NOEL) afgeleid van 300 mg/kg lichaamsgewicht. Na toepassen van een veiligheidsfactor van tweehonderd (vanwege het gebruik van gegevens uit een onderzoek van negentig dagen in plaats van het gebruik van gegevens uit langetermijnonderzoeken, niet nader gespecificeerde tekortkomingen in het onderzoek en eventuele reproductietoxiciteit) werd een ADI afgeleid van 0-2 mg/kg lichaamsgewicht per dag (JECFA, 1999).

HMPC concludeerde naar aanleiding van *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken dat trans-anethol bij hoge dosering (80 mg/kg lichaamsgewicht) mogelijk verantwoordelijk is voor veranderingen in organen en weefsels betrokken bij de reproductie (oestrogene activiteit) (HMPC, 2008).

Carvon

Carvon komt van nature voor in planten en zaden en wordt gebruikt als geur- en smaakstof in voedingsmiddelen. Het wordt ook gebruikt als bestrijdingsmiddel, diervoederadditief en in persoonlijke verzorgingsproducten (tandpasta, mondwater). Carvon is een monoterpeen dat bestaat uit twee enantiomeren, namelijk d-carvon en l-carvon. EFSA heeft in 2014 een advies over de veiligheid van carvoninname door consumenten uitgebracht (EFSA, 2014). Hierbij is specifiek onderscheid gemaakt tussen d- en l-carvon. Uit *in vivo*-, *in vitro*- en *in silico*-onderzoeken bleek dat het carvonmetabolisme waarschijnlijk verschillend is voor mens en rat. d-Carvon wordt door de mens snel uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over l-carvon (EFSA, 2014).

EFSA heeft een ADI van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor d-carvon afgeleid (EFSA, 2014). EFSA oordeelde dat effecten op de lever bij zowel ratten als muizen de meest kritische effecten zijn bij blootstelling aan d-carvon. Het relatieve levergewicht is gebruikt als input voor de benchmark-modellering, waarbij een BMDL₁₀ is afgeleid van 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag gebaseerd op een verhoogd levergewicht in een 90-dagen onderzoek met ratten. Vervolgens heeft EFSA een veiligheidsfactor van honderd toegepast (een factor tien voor het verschil tussen mens en dier en een factor tien voor het verschil tussen mensen). Vanwege het ontbreken van toxiciteitsonderzoek, heeft EFSA geen ADI voor l-carvon afgeleid (EFSA, 2014).

Overige stoffen in borstvoedingsthee

Eugenol

Eugenol behoort tot de groep allylhydroxybenzenen. Na inname wordt eugenol snel en volledig opgenomen en vervolgens bijna volledig uitgescheiden in de urine. EFSA heeft in 2012 eugenol geclassificeerd als "harmful if swallowed", "irritant for the skin and the eyes" en "a skin sensitiser" (EFSA, 2012). EFSA

⁷ <https://sites.google.com/site/kruidwis/kruiden-a/foeniculum-vulgare>

concludeerde dat eugenol waarschijnlijk niet genotoxisch is bij concentraties die niet resulteren in cytotoxiciteit en verzaadiging van conjugatieroutes bij de mens. In onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen is voor beide diersoorten een NOAEL van 100 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid. Er werden geen teratogene effecten gezien. Deze NOAEL vormde de basis voor de afleiding van de ADI (1,0 mg/kg lichaamsgewicht per dag) waarbij een veiligheidsfactor van honderd is toegepast. EFSA achtte het afleiden van een ARfD niet nodig (EFSA, 2012).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Fenchon

Fenchon is een monoterpeen. Er bestaan verschillende isomeren van fenchon. De acute orale LD₅₀ in ratten is 6,16 g/kg. Na orale inname van 1400 mg/kg lichaamsgewicht per dag fenchon gedurende zestien dagen door honden traden convulsies op en overleefden de honden dit niet. Bij een dosering van 750 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd tremor waargenomen en bij doseringen tussen 210-420 mg/kg lichaamsgewicht per dag traden geen waarneembare effecten op. Fenchon is niet mutageen of genotoxisch (Tisserand & Young, 2014). Rolim et al. onderzochten de toxiciteit en het antitumorpotentieel van olie van *Mesosphaerum sidifolium*, met als belangrijkste component fenchon. De auteurs concludeerden dat de gegevens over fenchon mogelijk wezen op hepatotoxiciteit en onderdrukking van het immuunsysteem bij muizen (Rolim et al., 2017).

In 2016 heeft EFSA de veiligheid en de werkzaamheid beoordeeld van verschillende stoffen, waaronder fenchon, die als smaakstof worden toegevoegd aan diervoeder (EFSA FEEDAP Panel, 2016). EFSA concludeerde dat d-fenchon veilig is bij gebruik in concentraties van minder dan 0,5 mg/kg voor landbouwhuisdieren, zalmachtigen en niet-voedselproducerende dieren en in concentraties van minder dan 0,3 mg/kg voor varkens en pluimvee.

Kamfer

Kamfer komt van nature voor in verschillende kruiden. EFSA kon geen TDI (tolereerbare dagelijkse inname) afleiden door een gebrek aan toxicologische gegevens. Er is geen acute toxiciteit gerapporteerd bij doseringen lager dan 2 mg/kg lichaamsgewicht (EFSA, 2008).

Gevarenkarakterisatie

Beschreven gevallen

In de wetenschappelijke literatuur (Rosti et al., 1994) zijn twee gevallen beschreven van inname van kruidenthee door moeders in Italië met nadelige gezondheidseffecten voor hun baby's. Twee baby's van vijftien en twintig dagen oud toonden geen gewichtstoename, waren lethargisch en zwak (qua huilen en zuigen). Beide moeders dronken twee liter kruidenthee die venkel, anijs en geitenruit bevatten. De baby's herstelden na het stoppen van de borstvoeding. Na twee dagen waarin de moeders geen kruidenthee dronken, werd de borstvoeding hervat. De baby's vertoonden geen symptomen meer. De auteurs gaven aan dat het lastig is om oorzaak en gevolg eenduidig vast te stellen.

Risico's van stoffen in moedermelk

De aanwezigheid van bepaalde stoffen in moedermelk (bijvoorbeeld uit voedingssupplementen of medicijnen) kan effecten hebben op de baby. Of effecten daadwerkelijk optreden hangt af van de concentratie van de aanwezige stof en de gevoeligheid van de baby (Berlin & Briggs, 2005).

Nadelige gezondheidseffecten van geneesmiddeleninname via moedermelk treden meestal op in pasgeborenen jonger dan twee maanden en zelden in baby's ouder dan zes maanden (Sachs, 2013). Wanneer een lacterende vrouw geneesmiddelen

nodig heeft, zal nauwkeurig worden bepaald wat het effect van die stof op de baby kan zijn. Echter, vanwege het ontbreken van informatie over nadelige gezondheidseffecten in baby's, zal in het algemeen het advies zijn om de borstvoeding te stoppen of de (niet strikt noodzakelijke) geneesmiddelen niet te nemen (Sachs, 2013). Dergelijk advies is vaak niet gebaseerd op bewijs, omdat informatie over de excretie van de stof in melk niet beschikbaar is, maar op voorzorg.

Over de overdracht van stoffen uit kruidenpreparaten of voedingsmiddelen naar moedermelk is veel minder bekend dan over de overdracht van geneesmiddelen. Bovendien kan de zuiverheid en samenstelling van voedingssupplementen meestal niet worden gegarandeerd (Berlin & van den Anker, 2013). Verder is voor kruiden(preparaten) vaak niet duidelijk wat het actieve ingrediënt is en kunnen interacties optreden tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen. Bijvoorbeeld fenegriek bevat coumarine dat interactie kan aangaan met NSAID's (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) (Sachs, 2013). Venkel kan een allergische reactie veroorzaken.

Blootstellingsschatting

Raffo et al. onderzochten het gehalte estragol in commercieel verkrijgbare theeën met venkel op de Italiaanse markt met behulp van GC-MS. Losse thee (2 gram venkelzaad opgelost in 100 ml water, n=9) bevatte estragolconcentraties variërend van 241 tot 2058 µg/l. Theezakjes opgelost in 100 ml water (n=7) bevatten estragolconcentraties variërend van 9,3 tot 912 µg/l (Raffo et al., 2011). Van den Berg en collega's onderzochten het gehalte estragol in 34 commercieel verkrijgbare theeën met venkel (theezakjes, losse venkel bestaande uit hele vruchten of fijngesneden venkel, theekorrels) uit Nederland, België, Duitsland en Italië. Thee-extracten werden gemaakt door 25 ml gekookt water toe te voegen aan 1 g venkelthee. De estragolconcentratie lag tussen 0,4 en 134 µg/25 ml (16-5360 µg/l) thee (van den Berg et al., 2014).

Basaglia en collega's onderzochten de concentraties estragol in vier commerciële theeën, waarvan twee theeën specifiek bedoeld waren voor jonge kinderen, baby's, zwangere vrouwen en lacterende vrouwen. De estragolconcentraties lagen tussen 57 en 246 µg/l. De twee theeën specifiek bedoeld voor jonge kinderen, baby's, zwangere vrouwen en lacterende vrouwen bevatten 73 µg/l en 171 µg/l estragol (Basaglia et al., 2014).

Mihats en collega's onderzochten de concentraties estragol in 42 commerciële theeën met venkel (theezakjes, gedroogde venkelvruchten en instant thee) verkrijgbaar op de Oostenrijkse markt. De thee werd bereid volgens de aanwijzing op de verpakking. De gemiddelde estragolconcentratie was 565 µg/l in thee getrokken met behulp van theezakjes (maximum 2477 µg/l) en 639 µg/l in thee getrokken van gedroogde venkelvruchten (maximum 4633 µg/l) (Mihats et al., 2017).

In 2012 heeft RIKILT (nu: Wageningen Food Safety Research, WFSR) bereide kruidentheeën onderzocht. In deze theeën, die alle venkelzaad bevatten en vaak ook anijs, werden concentraties trans-anethol gemeten van 180-7020 µg/l. De concentraties carvon waren laag behalve in twee theeën die zoethout(wortel) bevatten; een maximale concentratie van 6740 µg/l werd gemeten (zie bijlage 1).

Inname door een volwassene

De exacte samenstelling van borstvoedingstheeën is meestal onbekend. Om een schatting te maken van de estragol-, trans-anethol- en d-carvonconcentraties in borstvoedingsthee heeft het FO een literatuuronderzoek uitgevoerd. Hierbij is gezocht naar informatie over de concentraties estragol-, trans-anethol- en d-carvon in thee die venkel, anijs en/of karwij bevat. Daarnaast heeft het FO

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

gebruik gemaakt van de, door RIKILT (nu: Wageningen Food Safety Research, WFSR) in opdracht van NVA, gemeten estragol-, anethol- en carvonconcentraties in venkel-, sterrenmix, en sterrenmunthee. De minimale en maximale estragol-, trans-anethol- en d-carvonconcentraties in thee bereid met kant-en-klare theezakjes is weergegeven in tabel 2.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Tabel 2. Minimale en maximale estragol-, trans-anethol- en d-carvonconcentraties in thee bereid met theezakjes (FO, 2020).

	Estragol (µg/l)	Trans-anethol (µg/l)	d-Carvon (µg/l)
Gemengde thee ^a	4-621	83-7266	13-6740
Venkelthee ^b	<LOQ-2058	300-4490	100-190

^a Theezakje bevat een mengsel van planten/kruiden, zoals venkel, anijs, karwij en eventueel andere.

^b Theezakje bevatte alleen venkel.

Uit tabel 2 blijkt dat de concentraties estragol, trans-anethol en d-carvon in thee sterk verschillen. Wanneer niet alleen naar theezakjes wordt gekeken maar ook naar thee van gemalen (gedroogde) vruchten zijn de hoogst gevonden concentraties voor estragol 4634 µg/l, voor trans-anethol 8000 µg/l en voor d-carvon 6740 µg/l (zie tabel 1 van dit advies en bijlage 1).

Het gebruiksadvies zoals vermeld op de verpakking van borstvoedingsthee varieert maar ligt meestal tussen één en vier koppen thee per dag (FO, 2020). Het FO is uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg en een kop thee van 0,25 l. Tabel 3 geeft de door het FO geschatte inname van estragol, trans-anethol en d-carvon van moeders na inname van vier koppen gemengde thee of venkelthee uit (kant-en-klare) theezakjes, op basis van de laagste en hoogste gevonden concentratie (FO, 2020). Daarnaast heeft BuRO ook gekeken naar de hoogste inname van estragol, trans-anethol en d-carvon bij consumptie van één liter thee, ongeacht of afkomstig van gemalen, gedroogde vruchten of theezakjes (tabel 3).

Tabel 3. De geschatte inname (µg/kg lichaamsgewicht per dag) van moeders (lichaamsgewicht van 70 kg) aan estragol, trans-anethol en d-carvon na de inname van vier koppen (1 l) gemengde thee of venkelthee uit theezakjes (FO, 2020) en de hoogste inname op basis van alle theeën en de referentiewaarden.

Stof	Inname^a	Hoogste inname^b	Referentiewaarde
µg/kg lichaamsgewicht per dag			
Estragol	0,057-29,4	66,2	BMDL ₁₀ =9000 ^c
Trans-anethol	1,19-104	114	ADI=2000
d-Carvon	0,186-96,3	96,3	ADI=600

^a Inname van thee bereid met theezakjes.

^b Hoogste inname op basis van alle theeën (theezakjes en thee van gemalen, gedroogde vruchten).

^c Margin of exposure (MOE) van 10.000.

Inname door een baby

Over de overdracht van stoffen na de inname van borstvoedingsthee door de moeder, via de moedermelk naar de baby is geen informatie beschikbaar. Het is bekend dat stoffen uit alcohol, tabak, geneesmiddelen of kruiden via de moeder in de moedermelk terechtkomen. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar hoe en in welke mate deze stoffen in moedermelk terechtkomen.

Na opname door de moeder komen kleine moleculen in de melk terecht via transcellulaire diffusie. Grotere moleculen kunnen in moedermelk terechtkomen via intercellulaire diffusie. Niet alleen het molecuulgewicht maar ook de vorm en de lading van het molecuul bepalen de passage. Vetoplosbare stoffen en ongeladen deeltjes worden gemakkelijk getransporteerd. De plasmaconcentratie van de moeder van een stof is een belangrijke determinant van de hoeveelheid van die stof die beschikbaar is voor excretie in de moedermelk. Omdat diffusie plaatsvindt op basis van een concentratiegradiënt, leiden hoge plasmaconcentraties tot hoge concentraties in melk. De melkconcentratie is in de regel lager dan of gelijk aan de plasmaconcentratie van de moeder. Dit betekent dat de blootstelling van de zogende baby meestal minder is dan 1% van een eenmalige dosis die de moeder heeft ingenomen (Berlin & Briggs, 2005). Bij een chronische inname en 'steady state' kan dit percentage hoger zijn.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Betrouwbare chemische analyses van estragol in moedermelk ontbreken (FO, 2020). Daarom heeft het FO een kinetiekmodel gebruikt om de estragolconcentratie in vet te berekenen (Punt et al., 2008; Punt et al., 2009). Wanneer een moeder vier koppen gemengde thee of venkelthee per dag drinkt, wordt zij blootgesteld aan 0,057-29 µg estragol/kg lichaamsgewicht per dag (tabel 2). Het model gaat ervan uit dat na twintig dagen thee drinken een 'steady state' is bereikt van de estragolconcentratie in het vetweefsel van de moeder van 0,0006-0,318 nmol estragol/g. Het model is niet specifiek ontworpen om de uitscheiding van estragol in moedermelk te berekenen. Het FO heeft aangenomen dat de estragolconcentratie in het lichaamsvet van de moeder gelijk is aan de estragolconcentratie in het melkvet van de moedermelk (FO, 2020).

Voor trans-anethol en d-carvon gebruikt het FO gemiddelde piekconcentraties gemeten in moedermelk (Hausner et al., 2008). Tijdens een experimenteel onderzoek namen vrouwen (n=18) capsules met 100 mg d-carvon en 100 mg trans-anethol in op drie afzonderlijke dagen. De moedermelk werd geanalyseerd twee, vier, zes en acht uur na inname. De gemiddelde piekconcentraties in moedermelk waren 23,2 µg/l trans-anethol en 10,5 µg/l d-carvon (FO, 2020).

Tabel 4 geeft de geschatte inname van estragol, trans-anethol en d-carvon van baby's (vier kg) via inname van 800 ml moedermelk, waarbij de moeder vier koppen gemengde thee of venkelthee per dag drinkt. Voor de schatting van de inname door de zuigeling wordt aangenomen dat moedermelk 4% vet bevat en de baby dus 32 g vet per dag inneemt. De estragolconcentratie in melkvet van moedermelk wordt door het FO gelijk gesteld aan de estragolconcentratie in het lichaamsvet van de moeder. De baby wordt dan blootgesteld aan 0,0192-10,12 nmol estragol per dag. Dit komt overeen met 0,0028-1,50 µg per dag (molecuulgewicht van estragol is 148,2 g/mol). Een baby van vier kg wordt dan blootgesteld aan 0,0007-0,375 µg estragol/kg lichaamsgewicht per dag.

De door het FO geschatte innamen door de moeder van trans-anethol en d-carvon is iets lager dan de innamen in het onderzoek van Hausner et al. (Hausner et al., 2008). Daarom heeft het FO de gemiddelde piekconcentraties van trans-anethol en d-carvon in moedermelk zoals gevonden door Hausner et al. lineair omlaag geëxtrapoleerd om de concentratie voor moeders die borstvoedingsthee hebben gedronken te schatten (FO, 2020). Na inname van 800 ml moedermelk wordt een baby van vier kg blootgesteld aan 0,016-1,35 µg trans-anethol $(=(84-7280 \text{ µg}/100.000 \text{ µg}) \times 23,2 \text{ µg/l} \times 0,8 \text{ l})$ per dag. Dit komt overeen met 0,0039-0,34 µg trans-anethol/kg lichaamsgewicht per dag (tabel 4).

Na inname van 800 ml moedermelk wordt een baby van vier kg blootgesteld aan 0,0012-0,56 µg d-carvon $(=(13,3-6720 \text{ µg}/100.000 \text{ µg}) \times 10,5 \text{ µg/l} \times 0,8 \text{ l})$. Dit

komt overeen met 0,00028-0,14 µg d-carvon/kg lichaamsgewicht per dag (tabel 4).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Tabel 4. De geschatte inname (µg/kg lichaamsgewicht per dag) door baby's (vier kg) van estragol, trans-anethol en d-carvon na de inname van 800 ml moedermelk waarbij de moeders vier koppen gemengde thee of venkelthee per dag drinken (FO, 2020).

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Stof	Inname op basis van 800 ml moedermelk	Referentiewaarde
	µg/kg lichaamsgewicht per dag	
Estragol	0,00076-0,375	BMDL ₁₀ =9000 ^a
Trans-anethol	0,0039-0,34	ADI=2000
d-Carvon	0,00028-0,14	ADI=600

^a Margin of exposure (MOE) van 10.000.

Risicokarakterisatie voor een volwassene

Estragol is een stof die genotoxisch en bij proefdieren in hoge doseringen carcinogeen is. Dit betekent dat er geen veilige waarde en ADI kan worden vastgesteld maar dat de risicokarakterisatie kan worden gebaseerd op Margin of Exposure (MOE). De MOE is de ratio tussen de BMDL₁₀ (het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis – de benchmarkdosis (BMD) - die een 10% extra risico oplevert) en de geschatte dagelijkse inname van de stof. In Tabel 5 is het resultaat van deze berekeningen gegeven en het percentage van de bijdrage aan de ADI's voor trans-anethol en d-carvon.

Tabel 5. De geschatte inname (µg/kg lichaamsgewicht per dag) van moeders (lichaamsgewicht van 70 kg) aan estragol, trans-anethol en d-carvon na de inname van vier koppen (1 l) gemengde thee of venkelthee uit theezakjes (FO, 2020) en de hoogste inname op basis van alle theeën en bijbehorende MOE's of % opvulling van de ADI.

Stof	Inname ^a	Hoogste inname ^b	Inname ^a	Hoogste inname ^b
	µg/kg lichaamsgew. per dag		MOE/% ADI	
Estragol	0,057-29,4	66,2	MOE: 306-157.895	MOE: 136
Trans-anethol	1,19-104	114	% ADI: 0,06-5,2	% ADI: 5,7
d-Carvon	0,186-96,3	96,3	% ADI: 0,03-16,1	% ADI: 16,1

^a Inname van thee bereid met theezakjes.

^b Hoogste inname op basis van alle theeën (theezakjes en thee van gemalen, gedroogde vruchten).

Zoals tabel 5 laat zien, worden de ADI's van trans-anethol en d-carvon niet overschreden bij een inname van één liter thee, zelfs niet wanneer met de hoogst gevonden concentraties wordt gerekend. Hierbij is geen rekening gehouden met een inname van de stof uit andere voedingsmiddelen (bijvoorbeeld uit de kruiden venkel, anijs of basilicum) of uit supplementen. De totale inname van trans-anethol is niet bekend. De totale inname van d-carvon van volwassenen werd door EFSA geschat op 70-160 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een gemiddelde inname en 160-520 µg/kg lichaamsgewicht per dag bij een hoge inname (EFSA, 2014). Wanneer de hoge inname (520 µg/kg lichaamsgewicht per dag) wordt opgeteld bij de inname via borstvoedingsthee (96 µg/kg lichaamsgewicht per dag), dan wordt de ADI licht (2,7%) overschreden.

Voor estragol gelden de volgende overwegingen:

- Het toepassen van de laagste waarde van de range van MOE's past in een worst-case scenario, evenals de inname van 4 koppen thee (1 l). Dit levert MOE's van 306-158.000. De hoogste inname estragol zal waarschijnlijk slechts gelden voor een zeer klein deel van de populatie.
- De cut off-waarde die wordt gebruikt om een conclusie te trekken over de betekenis van een MOE is 10.000. Die factor bevat (EFSA, 2005):
 - een factor 10 voor verschillen tussen proefdier en mens;
 - een factor 10 voor verschillen tussen mensen om ook de meest gevoelige individuen (inclusief zwangere vrouwen) te beschermen;
 - een factor 10 voor verschillen tussen mensen in het proces dat tot kankervorming leidt; en
 - een factor 10 omdat het referentie punt de BMDL₁₀ is en dus een 10% effect level.
- Gebruik van de waarde van 10.000 leidt tot de conclusie dat in sommige gevallen van inname van 4 koppen borstvoedingsthee de MOE substantieel lager is dan 10.000.
- De MOE gaat, net als de ADI, uit van een levenslange dagelijkse blootstelling van de berekende hoeveelheid. Indien de vrouwen de borstvoedingsthee alleen gebruiken gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap en een lactatieperiode van zes maanden, zou dit in de evaluatie moeten worden meegewogen.
- Er is geen door regelgevende instanties geaccepteerde methode om bij het gebruik van de MOE-benadering te corrigeren voor korter dan levenslange dagelijkse blootstelling. In de wetenschappelijke literatuur wordt aangegeven dat men in eerste benadering een correctie zou kunnen toepassen op basis van Haber's rule (Doull & Rozman, 2000; Gaylor, 2000; Suparmi et al., 2019). Haber's rule geeft aan dat dosis maal effect constant is: $C1 \times T1 = \text{constant} = C2 \times T2$. Dit betekent dat men voor een kortere blootstellingstijd kan corrigeren op een lineaire wijze. Toepassing van Haber's rule leidt tot de volgende overweging:
 - Vrouwen die alleen dergelijke thee drinken als borstvoedingsthee, doen dat gedurende negen maanden en voor twee kinderen. Dat is gedurende 18 maanden op een leven van 75 jaar. De MOE-waarden moeten dan met een factor 0,02 worden gecorrigeerd en worden dan 50 maal hoger. De MOE's variëren dan van 15.300 tot 7.900.000. De laagste MOE van 136 wordt dan 6800.
 - Voor vrouwen die kruidentheeën met estragol regelmatig gedurende hun hele leven drinken, bijvoorbeeld om de andere dag, zou de correctie een factor twee zijn, resulterend in MOE's van 612-315.790.

Op basis van bovenstaande overwegingen zou kunnen worden geconcludeerd dat wanneer borstvoedingsthee, zijnde thee die onder andere estragol bevat, alleen wordt gebruikt door vrouwen tijdens de laatste maanden van de zwangerschap en gedurende hun lactatieperiode, de gezondheidsrisico's voor de vrouw aanvaardbaar lijken. Dit geldt zeker wanneer in plaats van vier koppen thee, minder koppen thee worden gedronken. Hierbij is geen rekening gehouden met inname uit andere voedingsmiddelen. Het is niet bekend of de inname van de stoffen uit kruidentheeën een effect hebben op de ontwikkelende foetus.

Risicokarakterisatie voor een baby

Voor de risicoschatting van de baby heeft het FO ook gebruikt gemaakt van de MOE-aanpak en de inname geschat met behulp van een kinetiekmodel. Tabel 4 geeft een overzicht van de risicoschatting door het FO van baby's blootgesteld aan estragol, trans-anethol en d-carvon na de inname van 800 ml moedermelk, waarbij de moeders vier koppen gemengde thee of venkelthee per dag drinken. De MOE voor estragol varieert dan van 24.000 tot 12.275.030.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Met betrekking tot de inname door een baby van estragol, trans-anethol en d-carvon uit moedermelk van een moeder die vanaf het eind van de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode één tot vier koppen borstvoedingsthee met anijs, venkel en/of karwij per dag drinkt, concludeerde het FO dat voor zuigelingen het risico van blootstelling aan estragol weinig reden tot zorg geeft. De risico's van trans-anethol en d-carvon via de moedermelk zijn verwaarloosbaar omdat de geschatte blootstellingen ruim onder de ADI's liggen (respectievelijk factor >6000 en factor >4000).

Het FO merkt op dat er voor de MOE-benadering, zoals gebruikt voor estragol, internationaal gezien geen consensus bestaat hoe deze moet worden toegepast voor baby's. Daarnaast geeft het FO aan dat een verfijning van de risicobeoordeling van estragol, waarbij onder meer ook wordt gekeken naar blootstelling uit andere voedingsbronnen is gewenst (FO, 2020).

In aanvulling op de beoordeling van het FO heeft BuRO de volgende overwegingen. Uitgaande van de BMDL₁₀ voor estragol (9000 µg/kg lichaamsgewicht per dag) resulteert een inname van 0,9 µg/kg lichaamsgewicht per dag in een MOE van 10.000. Dit komt voor een baby van vier kg overeen met 3,6 µg/dag. Bij een consumptie van 800 ml moedermelk, mag de moedermelk dan maximaal 4,5 µg estragol/l bevatten. Uitgaande van een estragolinname door de moeder (70 kg) van 0,057-29,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag (3,99-2058 µg/dag; tabel 3), betekent dat niet meer dan 0,2-89% van het ingenomen estragol mag worden uitgescheiden via de moedermelk. Hieruit kan worden geconcludeerd dat bij een hoge inname van de moeder het denkbaar is dat de zuigeling wordt blootgesteld aan teveel estragol; bij lage concentraties in thee of beperkte inname (bijvoorbeeld één kop thee) lijkt het onwaarschijnlijk dat de moedermelk te hoge concentraties estragol bevat.

Gezondheidskundige grenswaarden en BMDL's worden veelal afgeleid aan de hand van gegevens verkregen uit dierexperimentele onderzoeken die als weinig of niet representatief voor pasgeboren zuigelingen worden beschouwd. Een ADI kan mogelijk te streng of niet streng genoeg zijn, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van enzymen en organen van baby's. Stoffen die bewust aan voedsel worden toegediend, mogen geen genotoxische eigenschappen hebben. Stoffen met genotoxische eigenschappen kunnen echter van nature in kleine hoeveelheden in voedsel voorkomen (zoals estragol in kruiden). Voor deze stoffen wordt aangenomen dat er geen veilige inname bestaat. Met behulp van dierexperimenteel onderzoek wordt onderzocht bij welke hoeveelheden van een genotoxische stof een toename in kankerincidentie optreedt (BMDL₁₀ is een dosering waarbij een 10% extra kankerrisico optreedt). Onderzoeken hebben laten zien dat zowel acute als herhaalde blootstelling aan genotoxische stoffen in een vroege levensfase leiden tot een verhoogde kankerincidentie vergeleken met blootstelling in een latere levensfase (US EPA, 2005;2008). Baby's hebben een ontwikkelend zenuw- en immuunstelsel en organen die gevoelig (kunnen) zijn voor effecten van toxische stoffen (Østergaard & Knudsen, 1998). Baby's kunnen, afhankelijk van het tijdstip van blootstelling, gevoeliger of minder gevoelig zijn voor toxische stoffen dan volwassenen (de Zwart et al., 2004; Felter et al., 2015). Blootstelling *in utero* moet ook worden meegenomen in de evaluatie. Vaak dekken toxiciteitsgegevens de pre- en postnatale perioden en eerste levensmaanden onvoldoende omdat de proefdieren herhaalde doses van een stof krijgen vanaf een leeftijd van zes weken. Ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken nemen blootstelling van de foetus mee maar niet de blootstelling na de geboorte (Felter et al., 2015).

US EPA hanteert daarom voor kinderen jonger dan twee jaar een additionele onzekerheidsfactor van tien (US EPA, 2008). Bij toepassing van een additionele onzekerheidsfactor van tien wordt de cut off-waarde van de MOE 100.000 en kan een gezondheidsrisico na inname van estragol door pasgeborenen uit moedermelk van moeders die een liter borstvoedingsthee per dag drinken, niet worden uitgesloten.

EFSA geeft aan dat, wanneer niet bekend is in welke mate een stof of metaboliet wordt uitgescheiden, een additionele onzekerheidsfactor van drie kan worden toegepast bij de risicobeoordeling van stoffen voor baby's jonger dan zestien weken (EFSA, 2017). Bij toepassing van deze additionele factor (cut off-waarde van de MOE wordt 30.000) kan een gezondheidsrisico van estragol uit moedermelk van moeders die een liter borstvoedingsthee per dag drinken, niet worden uitgesloten.

Wanneer bij deze berekeningen ook wordt meegewogen dat de blootstelling van de baby via de moedermelk van moeders die borstvoedingsthee gebruiken maar zes maanden is in plaats van 75 jaar, dan geeft de correctie van de inname volgens Habers' rule met een factor 0,0067 (6 maanden/75 jaar maal 12 maanden per jaar) een MOE die 150 maal hoger is en dus uitkomt op 3.600.000 en meer. Dit zou aangeven dat de risico's voor de baby's aanvaardbaar zouden zijn. Echter, de vraag in hoeverre de toepassing van de BMDL₁₀ voor estragol en de ADI's voor trans-anethol en d-carvon van toepassing zijn voor zuigelingen, is wetenschappelijk gezien, nog niet beantwoord. Ook hoe om te gaan met een kortere dan levenslange dagelijkse blootstelling van een stof is nog niet eenduidig beantwoord (Belkebir et al., 2011; Connell et al., 2016; Geraets et al., 2016).

De effecten van blootstelling aan de in dit advies beschreven stoffen zowel *in utero* als kort na de geboorte zijn onvoldoende bekend. Er zijn geen Extended One-Generation Reproductive Toxicity Studies (EOGRTS, OECD TG 443) uitgevoerd. EFSA concludeerde dat mogelijk schadelijke stoffen die niet bewust worden toegevoegd aan voeding voor baby's zoveel mogelijk moet worden vermeden (EFSA, 2017).

Onzekerheden

De grootste onzekerheden in de risicobeoordeling zijn de hoeveelheid van de onderzochte stoffen in moedermelk, de aanwezigheid van andere plantaardige stoffen waarvan de gezondheidseffecten onbekend zijn en de gezondheidseffecten van de beoordeelde stoffen bij een snel groeiende en ontwikkelende baby. BuRO meent dat vanwege deze onzekerheden, een extra onzekerheidsfactor bij de beoordeling van gezondheidsrisico's van baby's is gerechtvaardigd. EFSA en US EPA geven aan dat het mogelijk is een extra onzekerheidsfactor toe te passen.

BuRO concludeert dat een gezondheidsrisico na inname van baby's van moedermelk van moeders die estragolbevattende borstvoedingsthee hebben gedronken, niet kan worden uitgesloten. Dit omdat bij een inname van vier koppen borstvoedingsthee door de moeder en de onzekerheden van de effecten op pasgeboren baby's, de MOE mogelijk <10.000 wordt. Op basis van de huidige stand van wetenschap is niet duidelijk hoe een risicobeoordeling voor een zuigeling moet worden uitgevoerd en het vermijden van inname van genotoxische carcinogene stoffen moet daarom, zeker in de eerste levensmaanden, worden vermeden.

Positieve effecten van borstvoedingsthee

In de wetenschappelijke literatuur is een aantal onderzoeken beschreven waarin een mogelijk positief effect van de inname van melkproductieverhogende stoffen (galactogogues) wordt onderzocht.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Zuppa en collega's maakten een overzicht van alle galactogogues (Zuppa et al., 2010). In het overzicht zijn ook geneesmiddelen opgenomen. De auteurs raadden het gebruik van kruidensupplementen af bij borstvoeding.

Forinash en collega's voerden een literatuuronderzoek uit naar de effectiviteit van galactogogues in het verhogen van de melkproductie bij de mens (Forinash et al., 2012). Metoclopramide, oxytocine, fenegriek en melkdistel lieten verschillende resultaten zien met betrekking tot het verhogen van de melkproductie. Echter, de experimenten waren beperkt in omvang en kenden een aantal beperkingen. De auteurs concludeerden dat gegevens over effectiviteit en veiligheid van de kruiden ontbraken.

Of fenegriek inderdaad de lactatie bevordert, is onderzocht en kon niet worden bevestigd door gecontroleerde onderzoeken (Sachs, 2013). Sachs adviseerde zogende moeders een lactatiespecialist te raadplegen en hun heil te zoeken in niet-farmacologische middelen om de melkproductie te verhogen (Sachs, 2013). Voorbeelden hiervan zijn een juiste techniek gebruiken, massage, verhogen van de frequentie van melkafgifte, verlengen van de duur van afkolven en maximaliseren van emotionele steun.

Harb en collega's voerden een meta-analyse uit van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met moeders en baby's jonger dan zes maanden met kolieken (pijn veroorzaakt door krampen) (Harb et al., 2016). Het doel van dit onderzoek was om de interventies bij kolieken van baby's jonger dan zes maanden te evalueren. De geselecteerde onderzoeken moesten tenminste zestien deelnemers hebben. Er werden drie artikelen gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria voor de subgroep venkelpreparaten. De onderzoeken lieten zien dat venkelpreparaten effectief waren. De gemiddelde reductietijd van kolieken vergeleken met de controlegroep was -72,1 min/dag.

Khan en collega's voerden een systematische review en meta-analyse uit van het galactogogue effect van fenegriek bij lacterende vrouwen (Khan et al., 2017). Ze vonden vijf onderzoeken met 122 deelnemers die een behandeling met fenegriek kregen. De inname van fenegriek leidde tot een verhoogde productie van moedermelk, echter minder verhoogd dan na inname van *Coleus amboinicus* Lour en dadelpalm.

Uit deze onderzoeken kan worden geconcludeerd dat bepaalde stoffen de melkproductie kunnen stimuleren. Echter, welke stoffen dat zijn en in welke concentraties ze actief en veilig zijn, is nauwelijks onderzocht.

EFSA en de Europese Commissie hebben geen claims over borstvoedingsthee of borstvoedingsbevorderende eigenschappen van stoffen beoordeeld en goedgekeurd. Wanneer gezondheidsclaims worden beoordeeld gebeurt dat op basis van effectiviteit en wordt de veiligheid niet beoordeeld. Dit kan leiden tot misleiding omdat het voedingsmiddel weliswaar de beoogde werking heeft maar ook een gezondheidsrisico kan hebben.

Conclusies

- Borstvoedingsthee kan uit vele verschillende kruiden bestaan. De theeën worden aangeboden in theezakjes, los of als instant thee. Borstvoedingstheeën bevatten meestal venkel en/of anijs en vaak ook karwij en eventueel andere zaden of kruiden.
- Venkel en anijs bevatten allylalkoxybenzenen (alkenylbenzenen); de belangrijkste zijn estragol en anethol (een isomeer van estragol). De karwijvrucht en karwijolie bevatten vooral d-carvon.

- Er zijn ook borstvoedingstheeën te koop die onder andere fenegriek en geitenruit bevatten. Over de samenstelling van dergelijke theeën is geen wetenschappelijke literatuur gevonden.
- BuRO concludeert dat de volgende stoffen in borstvoedingsmixen of borstvoedingstheeën relevant zijn voor de risicobeoordeling: estragol, anethol, carvon, eugenol en fenchon. Estragol is verantwoordelijk voor het meest kritische effect, namelijk het induceren van DNA-schade (genotoxiciteit). Inname van anethol, carvon en fenchon kan leiden tot leverschade. De inname van eugenol leidt mogelijk tot ontwikkelingstoxiciteit. Er kunnen nog andere plantaardige stoffen aanwezig zijn waarvan de gezondheidseffecten onbekend zijn.
- Het FO richt zich in de risicobeoordeling van borstvoedingsthee op anijs, venkel en karwij, omdat dit de meest voorkomende kruiden in deze theeën zijn en thee met deze kruiden tijdens borstvoeding wordt afgeraden door het Voedingscentrum en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). De belangrijkste inhoudsstoffen van deze kruiden zijn estragol, trans-anethol en d-carvon.
- De inname van trans-anethol en d-carvon uit borstvoedingsthee geeft geen reden tot zorg voor de gezondheid van de (volwassen) consument. Echter, de inname van d-carvon uit de totale voeding ligt net onder de ADI. Door additionele inname uit (borstvoedings)thee zou de ADI tijdelijk licht kunnen worden overschreden.
- Gezien de vele onzekerheden met betrekking tot de inname en effecten van estragol, een genotoxisch carcinogene stof, uit moedermelk van een moeder die vanaf het eind van de zwangerschap en gedurende de borstvoedingsperiode vier koppen borstvoedingsthee met anijs, venkel en/of karwij per dag drinkt, concludeert BuRO dat het hanteren van een extra onzekerheidsfactor is gerechtvaardigd en dat dit leidt tot het niet kunnen uitsluiten van een gezondheidsrisico van estragol voor baby's gevoed met deze moedermelk. Voor trans-anethol en d-carvon zijn de gezondheidsrisico's voor baby's verwaarloosbaar.
- De grootste onzekerheden in de risicobeoordeling zijn de hoeveelheden van de onderzochte stoffen in moedermelk, de aanwezigheid van andere plantaardige stoffen waarvan de gezondheidseffecten onbekend zijn en de gezondheidseffecten van de stoffen bij een snel groeiende en ontwikkelende baby.
- Er is geen overtuigend wetenschappelijk bewijs dat borstvoedingsthee daadwerkelijk de borstvoeding verbetert en stimuleert.
- EFSA en de Europese Commissie hebben geen claims over borstvoedingsthee of borstvoedingsbevorderende eigenschappen van stoffen beoordeeld of goedgekeurd. Wanneer gezondheidsclaims worden beoordeeld gebeurt dat op basis van effectiviteit en wordt de veiligheid niet beoordeeld. Dit kan leiden tot misleiding omdat het voedingsmiddel weliswaar de beoogde werking heeft maar ook een gezondheidsrisico kan hebben.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

Referenties

- Basaglia G, Fiori J, Leoni A & Gotti R, 2014. Determination of estragole in fennel herbal teas by HS-SPME and GC-MS. *Analytical Letters*, 47 (2), 268-279. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1080/00032719.2013.834444>
- Belkebir E, Rousselle C, Duboudin C, Bodin L & Bonvallot N, 2011. Haber's rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicol Lett*, 204 (2-3), 148-155. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.04.026>
- Berlin CM & Briggs GG, 2005. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med*, 10 (2), 149-159. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.09.016>
- Berlin CM, Jr. & van den Anker JN, 2013. Safety during breastfeeding: drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med*, 18 (1), 13-18. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.09.003>
- Bilia AR, Flamini G, Taglioli V, Morelli I & Vincieri FF, 2002. GC-MS analysis of essential oil of some commercial Fennel teas. *Food Chemistry*, 76 (3), 307-310. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00277-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00277-1)
- Bilia AR, Fumarola M, Gallori S, Mazzi G & Vincieri FF, 2000. Identification by HPLC-DAD and HPLC-MS analyses and quantification of constituents of fennel teas and decoctions. *J Agric Food Chem*, 48 (10), 4734-4738. Beschikbaar online: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf000171n>
- Connell DW, Yu QJ & Verma V, 2016. Influence of exposure time on toxicity-An overview. *Toxicology*, 355-356, 49-53. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.05.015>
- de Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, Wolterink G, van Engelen JGM & Sips AJAM, 2004. Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39 (3), 282-309. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.02.006>
- Ding W, Levy DD, Bishop ME, Pearce MG, Davis KJ, Jeffrey AM, Duan JD, Williams GM, White GA, Lyn-Cook LE & Manjanatha MG, 2015. In vivo genotoxicity of estragole in male F344 rats. *Environ Mol Mutagen*, 56 (4), 356-365. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/em.21918>
- Doull J & Rozman KK, 2000. Using Haber's Law to define the margin of exposure. *Toxicology*, 149 (1), 1-2. Beschikbaar online: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00226-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00226-2)
- 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*, 3 (10), 282. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.282>
- EFSA, 2008. Camphor in flavourings and other food ingredients with flavouring properties - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission. *EFSA Journal*, 6 (7), 729-n/a. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.729>
- EFSA, 2009. Flavouring Group Evaluation 60 (FGE.60): Consideration of eugenol and related hydroxyallylbenzene derivatives evaluated by JECFA (65th meeting) structurally related to ring- substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006). *EFSA Journal*, 7 (2), 965-n/a. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.965>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437

- EFSA, 2012. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance eugenol. EFSA Journal, 10 (11), 2914-n/a. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2914>
- EFSA, 2014. Scientific Opinion on the safety assessment of carvone, considering all sources of exposure. EFSA Journal, 12 (7), 3806-n/a. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3806>
- EFSA, 2017. Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. EFSA Journal, 15 (5), e04849. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4849>
- EFSA ESCO working group, 2009. ESCO report: Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. EFSA Supporting Publications, 6 (6), 280R. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.280>
- EFSA FEEDAP Panel, 2016. Safety and efficacy of secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones, ketals and esters with ketals containing alicyclic alcohols or ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal, 14 (6), e04475-n/a. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4475>
- Felter SP, Daston GP, Euling SY, Piersma AH & Tassinari MS, 2015. Assessment of health risks resulting from early-life exposures: Are current chemical toxicity testing protocols and risk assessment methods adequate? Critical Reviews in Toxicology, 45 (3), 219-244. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.993919>
- FO, 2020. Risicobeoordeling van borstvoedingsthee. RIVM/RIKILT Front Office voedsel- en productveiligheid, Bilthoven/Wageningen.
- Forinash AB, Yancey AM, Barnes KN & Myles TD, 2012. The use of galactogogues in the breastfeeding mother. Ann Pharmacother, 46 (10), 1392-1404. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1345/aph.1R167>
- Gaylor DW, 2000. The use of Haber's Law in standard setting and risk assessment. Toxicology, 149 (1), 17-19. Beschikbaar online: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00228-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00228-6)
- Geraets L, Nijkamp MM & Ter Burg W, 2016. Critical elements for human health risk assessment of less than lifetime exposures. Regul Toxicol Pharmacol, 81, 362-371. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.09.026>
- Harb T, Matsuyama M, David M & Hill RJ, 2016. Infant colic-What works: A systematic review of interventions for breast-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 62 (5), 668-686. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001075>
- Hausner H, Bredie WL, Molgaard C, Petersen MA & Moller P, 2008. Differential transfer of dietary flavour compounds into human breast milk. Physiol Behav, 95 (1-2), 118-124. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.05.007>
- HMPC, 2005. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. European Medicines Agency; Committee on Herbal Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf
- HMPC, 2007. Community herbal monograph on *foeniculum vulgare* miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, fructus. Committee on Herbal Medicinal Products,

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

- European Medicines Agency, London. Beschikbaar online:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-vulgare-fructus_en.pdf
- HMPC, 2008. Assessment report on *Foeniculum Vulgare* Miller. European Medicines Agency; Committee on Herbal Medicinal Products. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-summary/foeniculum-vulgare-miller-subsp-vulgare-var-dulce-miller-thellung-fructus-fennel-fruit-sweet-hmpc_en.pdf
- HMPC, 2013. Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus. Committee on Herbal Medicinal Products, European Medicines Agency, London. Beschikbaar online:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-pimpinella-anisum-l-fructus_en.pdf
- HMPC, 2014. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole - Draft revision 1. European Medicines Agency; Committee on Herbal Medicinal Products,. Beschikbaar online:
https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf
- JECFA, 1999. 928. Anethole, trans- WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 42. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives,. Beschikbaar online:
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je02.htm>
- Khan TM, Wu DB & Dolzhenko AV, 2017. Effectiveness of fenugreek as a galactagogue: A network meta-analysis. *Phytother Res*. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/ptr.5972>
- Levorato S, Dominici L, Fatigoni C, Zadra C, Pagiotti R, Moretti M & Villarini M, 2018. In vitro toxicity evaluation of estragole-containing preparations derived from *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) on HepG2 cells. *Food Chem Toxicol*, 111, 616-622. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.014>
- Mihats D, Pilsbacher L, Gabernig R, Routil M, Gutternigg M & Laenger R, 2017. Levels of estragole in fennel teas marketed in Austria and assessment of dietary exposure. *Int J Food Sci Nutr*, 68 (5), 569-576. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1262334>
- Ning J, Cui X, Kong X, Tang Y, Wulandari R, Chen L, Wesseling S & Rietjens IMCM, 2018. Risk assessment of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in botanical containing products present on the Chinese market. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 344-357. Beschikbaar online:
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.03.020>
- Østergaard G & Knudsen I, 1998. The applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants and children. *Food Additives & Contaminants*, 15 (sup001), 63-74. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1080/02652039809374617>
- Punt A, Freidig AP, Delatour T, Scholz G, Boersma MG, Schilter B, van Bladeren PJ & Rietjens IM, 2008. A physiologically based biokinetic (PBBK) model for estragole bioactivation and detoxification in rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 231 (2), 248-259. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.011>
- Punt A, Paini A, Boersma MG, Freidig AP, Delatour T, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ & Rietjens IM, 2009. Use of physiologically based biokinetic (PBBK) modeling to study estragole bioactivation and detoxification in

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

- humans as compared with male rats. *Toxicol Sci*, 110 (2), 255-269.
Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp102>
- Punt A, Paini A, Spenkelink A, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ & Rietjens IM, 2016. Evaluation of Interindividual Human Variation in Bioactivation and DNA Adduct Formation of Estragole in Liver Predicted by Physiologically Based Kinetic/Dynamic and Monte Carlo Modeling. *Chem Res Toxicol*, 29 (4), 659-668. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00493>
- Raffo A, Nicoli S & Leclercq C, 2011. Quantification of estragole in fennel herbal teas: implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food Chem Toxicol*, 49 (2), 370-375. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.011>
- Rolim TL, Meireles DRP, Batista TM, de Sousa TKG, Manguiera VM, de Abrantes RA, Pita J, Xavier AL, Costa VCO, Batista LM, Tavares JF, da Silva MS & Sobral MV, 2017. Toxicity and antitumor potential of *Mesosphaerum sidifolium* (Lamiaceae) oil and fenchone, its major component. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*, 17. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1779-z>
- Rosti L, Nardini A, Bettinelli ME & Rosti D, 1994. Toxic effects of a herbal tea mixture in two newborns. *Acta Paediatr*, 83 (6), 683. Beschikbaar online:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13115.x?sid=nlm%3Apubmed>
- Sachs HC, 2013. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*, 132 (3), e796-809. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985>
- SCF, 2001. Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene). Scientific Committee on Food, Brussels. Beschikbaar online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out116_en.pdf
- Suparmi S, Ginting AJ, Mariyam S, Wesseling S & Rietjens IMCM, 2019. Levels of methyleugenol and eugenol in instant herbal beverages available on the Indonesian market and related risk assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 467-478. Beschikbaar online:
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.001>
- Suzuki Y, Umemura T, Hibi D, Inoue T, Jin M, Ishii Y, Sakai H, Nohmi T, Yanai T, Nishikawa A & Ogawa K, 2012. Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Arch Toxicol*, 86 (10), 1593-1601. Beschikbaar online:
<https://doi.org/10.1007/s00204-012-0865-8>
- Tisserand R & Young R, 2014. *Essential Oil Safety A Guide for Health Care Professionals*. Second Edition, Elsevier.
- Tschiggerl C & Bucar F, 2010. Volatile fraction of lavender and bitter fennel infusion extracts. *Natural Product Communications*, 5 (9), 1431-1436.
Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/npc.10019>
- US EPA, 2005. Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington DC.
- US EPA, 2008. *Child-specific exposure factors handbook*. United States Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Washington DC.
- van den Berg SJ, Alhusainy W, Restani P & Rietjens IM, 2014. Chemical analysis of estragole in fennel based teas and associated safety assessment using the

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum
20 oktober 2020

Onze referentie
TRCVWA/2020/5437

- Margin of Exposure (MOE) approach. *Food Chem Toxicol*, 65, 147-154.
Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.035>
- van den Berg SJ, Klaus V, Alhusainy W & Rietjens IM, 2013. Matrix-derived combination effect and risk assessment for estragole from basil-containing plant food supplements (PFS). *Food Chem Toxicol*, 62, 32-40. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.019>
- Yancu D, Vaillancourt C & Sanderson JT, 2019. Evaluating the effects on steroidogenesis of estragole and trans-anethole in a fetoplacental coculture model. *Mol Cell Endocrinol*, 498, 110583. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110583>
- Yang S, Diem M, Liu JDH, Wesseling S, Vervoort J, Oostenbrink C & Rietjens I, 2020. Cellular levels and molecular dynamics simulations of estragole DNA adducts point at inefficient repair resulting from limited distortion of the double-stranded DNA helix. *Arch Toxicol*, 94 (4), 1349-1365. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02695-5>
- Zeller A & Rychlik M, 2006. Character impact odorants of fennel fruits and fennel tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (10), 3686-3692.
Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1021/jf052944j>
- Zeller A & Rychlik M, 2009. Quantitation of estragole by stable isotope dilution assays. *Lwt-Food Science and Technology*, 42 (3), 717-722. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2008.10.011>
- Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V & Romagnoli C, 2010. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci*, 13 (2), 162-174.
Beschikbaar online:
<https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/download/6663/7429>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437

**Bijlage 1. RIVM/WFSR Front Office Voedsel- en Productveiligheid:
Risicobeoordeling van borstvoedingsthee**

**Bureau Risicobeoordeling &
onderzoek**

Datum

20 oktober 2020

Onze referentie

TRCVWA/2020/5437