



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Risicobeoordeling van borstvoedingsthee

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM en WFSR
Datum aanvraag:	04-04-2018
Datum risicobeoordeling:	21-01-2019 (concept) 11-07-2019 (definitief) 06-04-2020 (herzien)
Projectnummer:	V/090130

Onderwerp

In Nederland adviseert het Voedingscentrum moeders die borstvoeding geven geen venkel- of anijsthee te drinken of aan hun baby te geven. Verder raadt het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) de inname van kruidenpreparaten, inclusief thee, op basis van venkel en anijs door baby's en (kleine) kinderen af.

De directie Handhaven van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) vraagt of er risico's zijn voor de gezondheid van baby's na consumptie van moedermelk van een moeder die borstvoedingsthee heeft gedronken. Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) vraagt een risicobeoordeling over dit onderwerp aan het Front Office voedsel- en productveiligheid.

Vraagstelling

Wat zijn de risico's voor de gezondheid van baby's na consumptie van moedermelk van een moeder die borstvoedingsthee heeft gedronken?

Elementen die meegenomen moeten worden in het antwoord zijn:

- Indien aanwezig, informatie over de hoeveelheid borstvoedingsthee die zwangere of lacterende vrouwen drinken;
- Indien aanwezig, informatie over de stofconcentraties die baby's binnen kunnen krijgen na het drinken van moedermelk van moeders die borstvoedingsthee hebben gedronken;
- Een onderbouwing of een Aanvaardbare Dagelijkse Inname (ADI) of een Margin of Exposure (MOE) aanpak al dan niet toepasbaar is voor baby's vanaf 0 maanden.

Conclusies

Voor zuigelingen zijn de risico's door blootstelling aan *trans*-anethol en *d*-carvon via de 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 verwaarloosbaar. Voor *trans*-anethol en *d*-carvon ligt de geschatte blootstelling ruimschoots (respectievelijk factor >6000 en factor >4000) onder de ADI.

Voor de estragolblootstelling van zuigelingen is de margin of exposure (MOE) ten opzichte van de BMDL₁₀¹ voor levertumoren 24.000 - 48.303.800. EFSA geeft aan dat een MOE lager dan 10.000, als deze gebaseerd is op de BMDL₁₀ voor kanker uit een dierstudie, vanuit het oogpunt van de volksgezondheid reden tot zorg geeft (EFSA, 2005). Voor zuigelingen is er echter internationaal nog geen consensus over hoe de MOE benadering toegepast moet worden. De laagste MOE van 24.000 is gebaseerd op een dagelijkse blootstelling van de zuigeling via de moedermelk overeenkomend met consumptie van 4 koppen thee met het hoogst gerapporteerde gehalte estragol per dag door de moeder. Het is echter onwaarschijnlijk dat een moeder dagelijks vier koppen thee met dit hoogst gemeten gehalte estragol zal drinken. Daarbij gaat de MOE aanpak uit van levenslange blootstelling aan een stof terwijl blootstelling als gevolg van het gebruik van borstvoedingsthee slechts gedurende een relatief kortdurende periode optreedt, waardoor er een overschatting van het risico plaatsvindt. Daarom kan geconcludeerd worden dat de estragolblootstelling van zuigelingen weinig reden tot zorg geeft.

Voor de moeders leidt de geschatte blootstelling aan estragol door het consumeren van borstvoedingsthee veelal tot margins of exposure die ruimschoots lager zijn dan 10.000 (laagste MOE bij één kop 1224; bij vier koppen thee 306). Gezondheidseffecten door het consumeren van borstvoedingsthee zijn daarom voor deze vrouwen op basis van deze risicobeoordeling niet uit te sluiten. Voor *trans*-anethol en *d*-carvon worden er geen risico's voor de gezondheid van de moeder verwacht door het drinken van borstvoedingsthee met anijs, venkel en karwij.

Een verfijning van de risicobeoordeling van estragol waarbij onder meer ook gekeken wordt naar blootstelling uit andere voedingsbronnen is gewenst. Op dit moment is niet voldoende informatie beschikbaar om de blootstelling uit andere bronnen dan (borstvoedings-)thee te schatten. Omdat er geen informatie beschikbaar is over gehalten estragol in borstvoedingsthee is voor deze beoordeling gebruik gemaakt van estragolgehalten in venkelthee en gemengde thee. De beoordeling zou verfijnd kunnen worden door gehalten in borstvoedingsthee te meten.

Elementen die meegenomen zijn in de beantwoording:

- In de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling is geen informatie voorhanden over de consumptie van borstvoedingsthee, venkelthee of anijsthee. Voor de consumptie door de moeder is daarom uitgegaan van de gebruiksadviezen voor borstvoedingsthee op de verpakking. Dit komt overeen met één tot vier koppen thee per dag (250 tot 1000 mL).
- Er is geen informatie beschikbaar over de gehalten aan estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon in borstvoedingsthee. Daarom is gebruik gemaakt van gehalten in venkelthee, sterrenmixthee en sterrenmuntthee geanalyseerd door WFSR en

van gerapporteerde gehalten in thee in de literatuur. De gehalten in de thee variëren sterk en zijn afhankelijk van verscheidene factoren, zoals concentratie van deze stoffen in de essentiële olie, de extractie-efficiëntie en de manier van bereiden.

- Internationaal gezien is er geen standaard, geharmoniseerde manier om een risicobeoordeling voor zuigelingen jonger dan 16 weken uit te voeren. Voor het gebruik van de ADI voor stoffen die niet bewust worden toegevoegd aan levensmiddelen (zoals stoffen die van nature voorkomen in planten) geldt dat er case-by-case op basis van de beschikbare data gekeken moet worden of een additionele onzekerheidsfactor toegepast moet worden voor zuigelingen. Voor de MOE benadering voor genotoxische carcinogenen is internationaal gezien nog geen consensus hoe deze toegepast moet worden voor zuigelingen.

Inhoudsopgave

Onderwerp	1
Vraagstelling.....	1
Inleiding.....	4
Aanpak	6
Adviezen tijdens zwangerschap en borstvoeding.....	6
Toxicologische eigenschappen van estragol, <i>trans</i> -anethol en <i>d</i> -carvon.....	7
Gehaltes estragol, <i>trans</i> -anethol en <i>d</i> -carvon in (borstvoedings-)thee	10
Theeconsumptie en blootstelling moeder	10
Risicoschatting moeder	11
Gehaltes estragol, <i>trans</i> -anethol en <i>d</i> -carvon in moedermelk	14
Blootstelling van zuigelingen	15
Risicoschatting zuigeling.....	18
Kanttekeningen bij risicobeoordeling	19
Conclusies	19
Referenties	21
Bijlagen.....	23
Bijlage I Gerapporteerde gehalten estragol, <i>trans</i> -anethol en carvon in thee (niet specifiek borstvoedingsthee) ongeacht bereidingswijze.....	24
Bijlage II Achtergrondinformatie bij de analysegehalten uit bijlage I.....	37
Bijlage III Toelichting PBBK-model Estragol (Punt et al., 2009)	40
Bijlage IV Risicobeoordeling van stoffen in voedsel voor kinderen jonger dan 16 weken.....	43

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

Inleiding

Borstvoedingsthee wordt door fabrikanten aangeraden omdat het de melkproductie zou bevorderen en/of darmkrampjes bij baby's zou verhelpen. Borstvoedingsthee bevat vaak kruiden waaraan een positief effect op de borstvoeding wordt toegeschreven. Zo zouden anijs (*Pimpinella anisum* L.), fenegriek (*Trigonella foenum-graecum*), karwij (*Carum carvi*) en venkel (*Foeniculum vulgare* Mill²) de melkproductie verhogen en de melkafgifte bevorderen^{3,4,5}. Van venkel wordt daarnaast gedacht dat het de spijsvertering van de baby stimuleert en werkt tegen darmkrampjes⁶. Ook brandnetel en shatavari zouden de melkproductie ondersteunen³. Citroenverbena en citroengras worden gebruikt omdat ze een rustgevend effect zouden hebben en ontspanning goed is voor de toeschietreflex, en daarnaast geven ze de thee een lekkere smaak. Ook andere smaakmakers worden gebruikt, waaronder zoethoutwortel.

Bij de meeste borstvoedingstheeën wordt aanbevolen om deze tijdens de volledige borstvoedingsperiode te gebruiken (zie tabel 1). Bij sommige borstvoedingstheeën wordt gebruik al vanaf het einde van de zwangerschap aanbevolen. Wat bedoeld wordt met het einde van de zwangerschap staat meestal niet op de verpakking, dat is ter interpretatie van de zwangere zelf.

Borstvoedingsthee of thee met anijs en/of venkel wordt via diverse webwinkels online of in winkels (o.a. drogisterijen, supermarkten) verkocht. Er zijn verschillende soorten borstvoedingsthee gevonden die in Nederlandstalige webwinkels aangeboden worden. Een aantal voorbeelden hiervan zijn weergegeven in tabel 1. In al deze soorten wordt venkel en/of anijs gebruikt, en in de meeste ook karwij.

Het gebruik van (borstvoedings)thee op basis van anijs en/of venkel tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode wordt door het Voedingscentrum afgeraden, omdat deze kruiden alkenylbenzenen (waaronder estragol) bevatten^{7,8}. Ook EMA raadt het gebruik van kruidenpreparaten (inclusief thee) met venkel, anijs en/of karwij tijdens zwangerschap en lactatie af (EMA, 2015a; EMA, 2013a; EMA, 2007).

Omdat venkel, anijs en karwij veruit de meest voorkomende kruiden in borstvoedingsthee zijn en thee met deze kruiden tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden wordt door het Voedingscentrum en/of EMA, richt deze risicobeoordeling zich op anijs, venkel en karwij en hun belangrijkste inhoudstoffen: estragol (genotoxisch carcinogeen), *trans*-anethol en *d*-carvon.

² Incl. *Foeniculum vulgare* Mill. spp. vulgare var. vulgare, *Foeniculum vulgare* Mill. ssp. vulgare var. dulce (Mill.) Batt. & Trab.

³ <https://www.borstvoeding.com/problemen/mproductie/goed.html>

⁴ <http://borstvoeding.aardig.be/borstvoedingstips/melktekort/>

⁵ <https://www.skbwinterswijk.nl/wms/fm/userfiles/download/5563F7AE-867D-7603-3858-44A75BAB0FD2.pdf>

⁶ <https://www.allesoverkinderen.nl/baby/darmkrampjes/?cn-reloaded=1>

⁷ <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/allylalkoxybenzenen.aspx>

⁸ <https://www.voedingscentrum.nl/nl/mijn-kind-en-ik/borstvoeding-en-flesvoeding/borstvoeding-geven/eten-tijdens-de-borstvoeding.aspx>

Tabel 1. Voorbeelden van borstvoedingstheeën die online verkrijgbaar zijn met bereidingswijze en aanbevolen gebruik.

Merk	Ingrediënten	Bereidingswijze	Aanbevolen gebruik
Borstvoedingsthee 1	Fenegriek, anijs, karwij, venkel, citroenverbena	Theezakje 3 minuten laten trekken in een kop kokend water	1-3 koppen per dag (vanaf het einde van zwangerschap en tijdens de volledige borstvoedingsperiode)
Borstvoedingsthee 2	Venkelzaad (50%), shatavariwortel (20%), anijszaad (12%), citroengras, kurkumawortel, citroengras essentiële olie aroma	Theezakje in vers kokend water 15 minuten laten trekken	Maximaal 4 koppen per dag (tijdens de borstvoedingsperiode)
Borstvoedingsthee 3	Anijszaadjes (36%), zoete venkelvrucht (35%), zoethout-wortel (15%), fenegriekzaad (10%), natuurlijk citroenaroma (3%), citroenzuur (1%)	Theezakje 5-10 minuten laten trekken	1-2 kopjes per dag (tijdens de borstvoedingsperiode)
Borstvoedingsthee 4	Brandnetel, venkel, anijs, citroengras	Theezakje in kokend water 5 minuten laten trekken	Maximaal 3 koppen per dag (vanaf de zwangerschap tot het einde van de borstvoeding)
Borstvoedingsthee 5	Citroenmelisse (40%), venkel (25%), karwij (15%), sinaasappel, zoethout	Theezakje in kokend water 3-5 minuten laten trekken	4-5 kopjes per dag (tijdens de borstvoedingsperiode)
Borstvoedingsthee 6	Venkelzaad (35%), karwijzaad, kamille, anijszaad (15%)	Laat een theezakje minstens 5 minuten trekken in een glas gekookt water dat wat is afgekoeld	Geen informatie
Borstvoedingsthee 7	Venkel, anijs, karwij, groene munt, melisse, marshmallow en natuurlijke smaakversterkers (munt- en appelsmaak).	2,5 gram per kopje/theebeker	Hoeveelheid kopjes thee per dag is naar wens.
Borstvoedingsthee 8	Anijs, venkel, karwij, citroengras, citroenmelisse	Theezakje	Tijdens de borstvoedingsperiode 3-4 koppen verdeeld over de dag
Borstvoedingsthee 9	Anijs, venkel, karwij, citroengras	Theezakje	Drink 4-5 koppen van deze thee per dag

Aanpak

De huidige vraag over borstvoedingsthee beperkt zich tot de risico's voor de gezondheid van baby's bij consumptie van moedermelk van een moeder die borstvoedingsthee heeft gedronken. Er wordt geen risicobeoordeling uitgevoerd voor het drinken van (borstvoedings-)thee met venkel, anijs en/of karwij door de zuigeling. Om de huidige vraag te beantwoorden, moet eerst de consumptie door de moeder in kaart gebracht worden. Op basis van die gegevens zal ook een beoordeling van de risico's voor de moeder worden uitgevoerd.

Voor de beschrijving van toxicologie van en referentiewaarden voor estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon, zal gebruik gemaakt worden van eerdere beoordelingen over alkenylbenzenen en carvon door EFSA en haar voorloper (het Scientific Committee on Food, SCF), de EMA en/of de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Daarnaast zal er specifiek gezocht worden naar literatuur over borstvoedingsthee, venkelthee en anijsthee in PubMed, met de focus op review artikelen over de kruiden.

Tot slot zijn er analysegegevens van estragol, carvon en anethol in venkelthee, sterrenmixthee en sterrenmuntthee (niet per se borstvoedingsthee) gemeten door WFSR in opdracht van NVWA, gebruikt voor de innameschatting.

Adviezen tijdens zwangerschap en borstvoeding

Venkel en anijs

Het Voedingscentrum adviseert moeders die borstvoeding geven om geen venkel- en anijsthee te nemen. Ook raadt het Voedingscentrum af om venkel- en anijsthee aan baby's te geven. Dit is vanwege de genotoxische en carcinogene allylalkoxybenzenen (alkenylbenzenen) in deze kruiden^{9,10}.

Ook de EMA raadt de inname van kruidenpreparaten (inclusief kruidenthee) op basis van venkel en anijs af voor baby's, kinderen, zwangeren en lacterenden (EMA, 2008; EMA, 2013a).

Karwij

EMA raadt het gebruik van kruidenpreparaten op basis van karwij af voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. De veiligheid van het gebruik van karwij tijdens zwangerschap en lactatie kon door EMA niet beoordeeld worden wegens een gebrek aan gegevens. Het belangrijkste bestanddeel van de karwijvrucht en karwijolie is *d*-carvon (EMA, 2015b).

Compendium on Botanicals

Anijs, venkel en karwij zijn opgenomen in het Compendium on Botanicals van de European Food Safety Authority (EFSA)¹¹. EFSA's Compendium of Botanicals is een database van botanicals waarvan gerapporteerd is dat ze van nature voorkomende stoffen bevatten die mogelijk tot zorg zijn voor de volksgezondheid indien ze aanwezig zijn in de voeding. Anijs

⁹ <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/allylalkoxybenzenen.aspx>

¹⁰ <https://www.voedingscentrum.nl/nl/mijn-kind-en-ik/borstvoeding-en-flesvoeding/borstvoeding-geven/eten-tijdens-de-borstvoeding.aspx>

¹¹ Beschikbaar online via: <https://www.efsa.europa.eu/en/data/compendium-botanicals>

is opgenomen vanwege de aanwezigheid van estragol, venkel vanwege de aanwezigheid van estragol en anethol en karwij vanwege de aanwezigheid van *d*-carvon.

Toxicologische eigenschappen van estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon

Hieronder staat een overzicht van de conclusies van eerdere beoordelingen van SCF, EFSA, EMA en/of JECFA van estragol, *trans*-anethol, en carvon.

Estragol

In 2001 concludeerde het SCF dat estragol een genotoxische en carcinogene stof is waarvoor geen gezondheidkundige grenswaarde kon worden vastgesteld. SCF gaf aan dat daarom een verlaging van de blootstellingsniveaus en beperkingen van het gebruik wordt aanbevolen (SCF, 2001).

Venkel (*Foeniculum vulgare*) is in 2009 door de EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on botanicals and botanical preparations gebruikt als casus om de beoordelingsmethodiek voor botanicals te testen (EFSA, 2009). De evaluatie is uitgevoerd op basis van een carcinogeniteitsstudie met muizen die gedurende 12 maanden voer kregen met estragol (2300 of 4600 mg/kg voer, inname 150-300 mg/kg lichaamsgewicht (lg) per dag of 300-600 mg/kg lg per dag) (Miller et al., 1983 zoals geciteerd in EFSA, 2009). Op basis van deze studie werd een BMDL₁₀¹² van 9-33 mg/kg lg per dag afgeleid voor de incidentie van levertumoren in vrouwtjesmuizen (EFSA, 2009)¹³.

In 2009 beoordeelde JECFA zes alkoxy-gesubstitueerde allylbenzenen, waaronder estragol, die in voedingsmiddelen en in etherische oliën aanwezig zijn en als smaakstoffen gebruikt worden. JECFA concludeerde dat deze stoffen bij toediening in hoge doseringen toxiciteit en carcinogeniteit lieten zien in knaagdieren, maar dat het werkingsmechanisme en de betekenis van de risico's voor de mens bij blootstelling aan lage doseringen via de voeding verder onderzocht moeten worden (JECFA, 2009). JECFA heeft geen gezondheidkundige grenswaarde of benchmark dosis (BMD) afgeleid.

In 2005 heeft EMA haar 'Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole' gepubliceerd. Hierin heeft EMA geconcludeerd dat estragol een genotoxisch carcinogeen is, maar dat blootstelling door kortdurend gebruik van kruidengeneesmiddelen in volwassenen waarschijnlijk niet zal leiden tot een risico. Omdat de relatie tussen dosis en effect nog onvoldoende duidelijk wordt geacht, moeten gevoelige groepen (zoals kinderen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven) de blootstelling aan estragol zo veel mogelijk beperken (EMA, 2005).

In 2014 heeft EMA een herziene conceptversie van dit public statement gepubliceerd (deze is nog niet definitief, maar onder revisie). Hierin wordt geconcludeerd dat estragol een genotoxisch carcinogeen is in knaagdieren, en dat de 'Mode of Action' (MoA) in mensen

¹² BMDL₁₀: Het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een 10 % extra risico oplevert.

¹³ Hierbij moet worden opgemerkt dat er een nu een nieuwe EFSA richtlijn is voor BMD-modellering (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4658>). Volgens deze nieuwe richtlijn is de BMDL van (afgerond) 10 mg/kg lg/dag mogelijkkerwijs een overschatting.

vergelijkbaar is met die in knaagdieren. Voor haar risicoschatting gebruikt EMA als basis de door EFSA afgeleide BMDL₁₀ van (afgerond) 10 mg/kg lg per dag¹⁴. EMA gaat er in haar rapport vanuit dat er (in tegenstelling tot de algemene consensus) een drempel is voor de genotoxische en carcinogene werking van estragol. Zo zou de aanwezigheid van andere stoffen uit kruiden de bioactivering van estragol kunnen remmen, en gaat EMA uit van een snelle detoxificatie van estragol bij lage doses. Dit zou ertoe kunnen leiden dat in werkelijkheid wel een drempel is voor genotoxische en carcinogene effecten. Om deze reden past EMA niet (zoals gebruikelijk voor genotoxische carcinogenen) een margin of exposure (MOE) van 10.000 toe, maar een onzekerheidsfactor van 1000 (die bestaat uit de gebruikelijke factor van 100 voor inter- en intraspecies variatie en een additionele factor 10 omdat de NOAEL waarschijnlijk lager ligt dan de BMDL₁₀). EMA berekent daarmee een aanvaardbare dosering voor estragol van 10 µg/kg lg per dag voor kortdurend gebruik (maximaal 14 dagen) van een kruidengeneesmiddel. Deze aanvaardbare dosering geldt ook voor gevoelige groepen zoals kinderen en zwangere en lacterende vrouwen (EMA, 2014).

Omdat het bewijs voor het bestaan van een drempel voor de genotoxische en carcinogene werking van estragol op dit moment nog te beperkt is (Rietjens et al., 2010, Van Den Berg et al., 2013), wordt voor de huidige beoordeling de margin of exposure-benadering toegepast in overeenstemming met EFSA (EFSA, 2009).

EMA heeft venkel beoordeeld in 2008. In deze beoordeling raadt EMA het gebruik van venkelolie en venkelextracten door kinderen onder 18 jaar af. Ook het gebruik van venkelthee in kinderen onder 4 jaar wordt afgeraden, tenzij onder medische begeleiding van een kinderarts. In beide gevallen is dat enerzijds omdat er geen bewijs is dat venkel werkzaam is tegen bijvoorbeeld darmkrampen, anderzijds omdat venkel het carcinogene estragol bevat (EMA, 2008).

Het gebruik van venkelolie en venkelextracten door vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, wordt door EMA afgeraden omdat er aanwijzingen zijn dat het kan leiden tot een miskraam en ongewenste effecten op het (ongeboren) kind. Het gebruik van venkelthee door zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven wordt niet specifiek afgeraden, maar de blootstelling aan estragol moet tot een minimum worden beperkt (EMA, 2008). Dit laatste is echter gebaseerd op de public statement uit 2005. Inmiddels heeft EMA in het public statement uit 2014 een aanvaardbare dosering voor estragol afgeleid van 10 µg/kg lg/dag voor kortdurend gebruik (maximaal 14 dagen) van een kruidengeneesmiddel. Deze geldt ook voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

In 2013 heeft EMA anijs beoordeeld. Vanwege de aanwezigheid van onder andere estragol wordt het gebruik van anijs en anijsolie door kinderen onder de 12 jaar afgeraden. Het gebruik van anijs(olie) door andere gevoelige groepen, zoals zwangere en lacterende vrouwen werd ook afgeraden. Het was onbekend of de stoffen in anijs en anijsolie uitgescheiden worden in moedermelk (EMA, 2013b).

Voor estragol is geen informatie beschikbaar over effecten op de ontwikkeling van ongeboren of pasgeboren baby's (EMA, 2014).

Trans-anethol

Trans-anethol is beoordeeld door JECFA als smaakstof. Er werd een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) vastgesteld van (afgerond) 0-2 mg/kg lg op basis van een NOAEL

¹⁴ Afgeronde ondergrens van de range BMDL₁₀ die EFSA heeft afgeleid

van 300 mg/kg lg per dag afgeleid uit een 90-dagen toxiciteitsstudie in ratten (gebaseerd op levertoxiciteit bij hogere doseringen) en een onzekerheidsfactor van 200¹⁵ (JECFA, 2000).

EFSA heeft in de bovengenoemde casestudie over venkel (EFSA, 2009) ook gekeken naar *trans*-anethol. Daarbij maakten zij gebruik van de ADI zoals afgeleid door JECFA. Ook het EFSA FEEDAP Panel (Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed) heeft bij de beoordeling van *trans*-anethol als smaakstof in diervoeder de ADI afgeleid door JECFA gebruikt (EFSA, 2011).

EMA heeft in 2013 het gebruik van anijs als kruidengeneesmiddel in de vorm van een kruidenpreparaat dan wel thee (her)beoordeeld en daarbij gefocust op estragol (zie hierboven) en *trans*-anethol. In ratten heeft *trans*-anethol een estrogene werking, een negatieve invloed op de fertiliteit en een toxische werking op foetale cellen. Het was onbekend of anijs en anijsolie componenten uitgescheiden worden in de moedermelk. Daarom wordt door EMA op basis van het voorzorgsprincipe afgeraden om anijsolie, anijsextracten en/of preparaten met anijs te gebruiken tijdens de zwangerschap en lactatieperiode (EMA, 2013b).

d-Carvon

Het Scientific Committee van EFSA heeft in 2014 een risicobeoordeling voor carvon uitgevoerd waarbij rekening gehouden werd met alle orale blootstellingsbronnen. Beide enantiomeren van carvon (*d*-carvon en *l*-carvon) komen van nature voor in voedsel; *d*-carvon komt vooral voor in karwij en dille, terwijl *l*-carvon in munt voorkomt. Andere toepassingen van carvon zijn onder andere gewasbeschermingsmiddel (*d*-carvon wordt gebruikt als kiemremmer voor aardappelen), smaakstof (zowel *d*- als *l*-carvon), in diervoeders als additief of smaakstof (zowel *d*- als *l*-carvon), en in persoonlijke verzorgingsproducten (vooral *l*-carvon in tandpasta en mondwater).

Omdat karwij *d*-carvon bevat, wordt alleen *d*-carvon meegenomen in de huidige risicobeoordeling. EFSA heeft een ADI van 0,6 mg/kg lg per dag vastgesteld voor *d*-carvon op basis van een BMDL₁₀ van 60 mg/kg lg per dag voor een toename in relatief levergewicht in 90-dagen studies in ratten en een onzekerheidsfactor van 100 (factor 10 voor interspecies variatie en factor 10 voor intraspecies variatie). EFSA kon geen ADI voor *l*-carvon vaststellen bij gebrek aan toxicologische gegevens (EFSA, 2014).

Er zijn geen aanwijzingen dat *d*-carvon effecten heeft op de ontwikkeling van ongeboren of pasgeboren baby's (EFSA, 2014).

Referentiewaarden

In tabel 2 is weergegeven welke referentiewaarden voor estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon gebruikt worden voor de huidige risicobeoordeling.

¹⁵ Er is een extra onzekerheidsfactor 2 toegepast vanwege de beperkingen van de lange termijn studies, en om een extra veiligheidsmarge te creëren ten opzichte van de geobserveerde maternale toxiciteit in de reproductie toxiciteitstudies en waargenomen toxiciteit in de 90-dagen muizenstudie.

Tabel 2. Overzicht gebruikte referentiewaarden voor estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon voor de huidige risicobeoordeling

Stof	Referentiewaarde	Referentie
Estragol	BMDL ₁₀ van 9 mg/kg lg per dag (=9000 µg/kg lg per dag)	EFSA, 2009
<i>Trans</i> -anethol	ADI van 0-2 mg/kg lg per dag (=0-2000 µg/kg lg per dag)	JECFA, 2000
<i>d</i> -Carvon	ADI van 0,6 mg/kg lg per dag (=600 µg/kg lg per dag)	EFSA, 2014

Gehaltes estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon in (borstvoedings-)thee

Er zijn nagenoeg geen gegevens beschikbaar over de gehaltes van estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon in borstvoedingsthee. Om toch een schatting te kunnen maken van de gehaltes van deze drie stoffen in borstvoedingsthee is in de literatuur gezocht naar gehaltes in thee die venkel, anijs en/of karwij bevat. Daarnaast heeft WFSR in opdracht van NVWA de gehaltes aan estragol, anethol en carvon in venkelthee, sterrenmixthee en sterrenmuntthee geanalyseerd. Een overzicht van de gerapporteerde gehaltes in de literatuur en door WFSR is weergegeven in bijlage I en meer toelichting op de gerapporteerde studies uit de literatuur in bijlage II. De gehaltes kunnen sterk verschillen, afhankelijk van de manier waarop de thee bereid wordt, bijvoorbeeld met de hele vrucht, de zadjes of een theezakje. Omdat huidige vraag specifiek gaat over borstvoedingsthee die over het algemeen verkocht wordt in kant-en-klare theezakjes, zal voor de risicobeoordeling gerekend worden met de gerapporteerde gehaltes in thee bereid met kant-en-klare theezakjes. Daarbij worden zowel voor estragol, *trans*-anethol als *d*-carvon de hoogst en de laagst gerapporteerde waarde gebruikt (zie tabel 3).

Tabel 3. Gerapporteerde minimale en maximale gehaltes (in µg/L) estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon in thee bereid met kant-en-klare theezakjes.

	Estragol	<i>Trans</i> -anethol	<i>d</i> -Carvon
gemengde thee^a	4 - 621	83 - 7266	13 - 6740
venkelthee^b	<LOQ ^c - 2058	300 - 4490	100 - 190

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

^b Theezakje bevat alleen venkel

^c LOQ = 100 µg/L

Theeconsumptie en blootstelling moeder

In de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling is geen informatie voorhanden over de consumptie van borstvoedings-, venkel- of anijsthee. Voor de consumptie is daarom gekeken naar de gebruiksaanwijzingen voor borstvoedingsthee op de verpakking. Het gebruiksaanwijzing varieert, maar ligt meestal tussen één en vier koppen thee per dag (tabel 1).

De blootstelling aan estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon door de consumptie van borstvoedingsthee is geschat op basis van de gerapporteerde range van minimale en maximale gehaltes in theezakjes voor zowel gemengde kruidenthee als alleen venkelthee (zie tabel 3) en één tot vier koppen borstvoedingsthee per dag. Voor een kop thee is gerekend met een inhoud van 250 mL (EFSA, 2009).

Ter illustratie: bij een gebruiksaanwijzing van vier koppen gemengde thee (zie tabel 3) per dag en een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg (EFSA, 2012) levert dit een geschatte blootstelling aan estragol op van minimaal 4 µg/L * 0,250 L * 4 koppen / 70 kg = 0,057

$\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag, en maximaal $621 \mu\text{g}/\text{L} * 0,250 \text{ L} * 4 \text{ koppen} / 70 \text{ kg} = 8,9 \mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag. De geschatte blootstellingen per stof en per gebruiksadvies zijn weergegeven in tabel 4.

Risicoschatting moeder

Estragol

Voor de risicoschatting is de MOE-benadering toegepast in overeenstemming met EFSA (EFSA, 2009).

De geschatte blootstelling (zie tabel 4) van moeders aan estragol varieert van 0,014 – 7,35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag bij één kop thee per dag en van 0,057 – 29,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag bij vier koppen thee per dag. De BMDL₁₀ voor estragol bedraagt 9 mg/kg lg per dag, ofwel 9000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag.

In tabel 4 is per scenario ook de MOE weergegeven. Deze is berekend door de BMDL₁₀ te delen door de geschatte blootstelling. Een rekenvoorbeeld voor de hoogste geschatte blootstelling bij één kop thee: $9000 \mu\text{g}/\text{kg} / 7,35 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ lg} = 1224$. De MOE varieert van 1224 – 630.000 bij een dagelijks gebruik van één kop thee en van 306 – 157.500 bij een dagelijks gebruik van vier koppen thee.

Hieruit blijkt dat de MOE sterk afhangt van de gemeten hoeveelheid estragol in de specifieke thee, maar in alle scenario's (ruim) onder de 10.000 ligt.

Het Scientific Committee van EFSA is van mening dat een MOE van 10.000 of hoger, als deze gebaseerd is op de BMDL₁₀ voor kanker uit een dierstudie, vanuit het oogpunt van de volksgezondheid weinig reden tot zorg geeft en als lage prioriteit kan worden beschouwd voor risicobeheersmaatregelen (EFSA, 2005). In dit geval echter, ligt de MOE (ruim) onder de 10.000, wat impliceert dat er een reden tot zorg is.

Trans-anethol

De hierboven (zie tabel 4) geschatte blootstelling aan *trans*-anethol varieert van 0,30 – 104 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag. Dit komt overeen met $0,30 - 104 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ lg} / 2000 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ lg} * 100\% = 0,02 - 5,2\%$ van de ADI van 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg voor *trans*-anethol (zie tabel 4). Er is daarbij nog geen rekening gehouden met de achtergrondblootstelling aan *trans*-anethol via inname van bijvoorbeeld venkel, anijs en basilicum. Omdat de bijdrage van borstvoedingsthee overeenkomt met maximaal 5,2% van de ADI, worden er geen risico's voor de gezondheid van de moeder verwacht door het drinken van borstvoedingsthee met anijs.

d-Carvon

De hierboven geschatte blootstelling aan *d*-carvon varieert van 0,046 – 96 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag. Dit komt overeen met $0,046 - 96 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ lg} / 600 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ lg} * 100\% = 0,01 - 16\%$ van de ADI van 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg voor *d*-carvon (zie tabel 4).

Uit de EFSA opinie uit 2014 over carvon blijkt dat de inname van *d*-carvon uit alle bronnen van blootstelling bij volwassenen geschat wordt op 0,07 – 0,16 mg/kg lg per dag voor gemiddelde inname en 0,16 – 0,52 mg/kg lg per dag bij hoge inname.

De inname van *d*-carvon uit borstvoedingsthee en hoge inname uit andere bronnen samen (0,26 – 0,62 mg/kg lg per dag) is daarmee onder of rond de ADI. De ADI is berekend op levenslange blootstelling, terwijl de (additionele) blootstelling via borstvoedingsthee gedurende een beperkte periode zal plaatsvinden. Er worden daarom

geen risico's voor de gezondheid van de moeder verwacht door de additionele blootstelling aan *d*-carvon door het drinken van borstvoedingsthee met karwij.

Tabel 4. Geschatte blootstelling en bijbehorende risicoschatting van moeders (in µg/kg lg per dag, op basis van een normaal gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg) aan estragol, trans-anethol en d-carvon door dagelijkse consumptie van borstvoedingsthee volgens gebruikadviezen.

Stof	Gebruiksadvies	Blootstelling# (µg/kg lg per dag)	Risicoschatting
Estragol			<i>Margin of Exposure (MOE) t.o.v. BMDL₁₀ van 9000 µg/kg lg per dag</i>
	1 kop thee (gemengd)	0,014 – 2,2	4058 - 630.000
	4 koppen thee (gemengd)	0,057 – 8,9	1014 - 157.500
	1 kop thee (venkelthee)	<0,36 – 7,3	1224 - >25.200
	4 koppen thee (venkelthee)	<1,4 – 29	306 - >6300
<i>trans-anethol</i>			<i>Percentage van ADI 0-2000 µg/kg lg per dag</i>
	1 kop thee (gemengd)	0,30 – 26	0,02 – 1,3%
	4 koppen thee (gemengd)	1,2 – 104	0,06 – 5,2%
	1 kop thee (venkelthee)	<1,1 – 16	0,05 – >0,8%
	4 koppen thee (venkelthee)	<4,3 – 64	0,2 – >3,2%
<i>d-carvon*</i>			<i>Percentage van ADI 600 µg/kg lg per dag</i>
	1 kop thee (gemengd)	0,046 – 24	0,01 – 4,0%
	4 koppen thee (gemengd)	0,19 – 96	0,03 – 16%
	1 kop thee (venkelthee)	<0,36 – 0,68	0,06 – >0,1%
	4 koppen thee (venkelthee)	<1,4 – 2,7	0,2 – >0,5%

*Aangenomen wordt dat het gaat om d-carvon

#Getallen zijn afgerond

Gehaltes estragol, trans-anethol en *d*-carvon in moedermelk

Estragol

Denzer et al. (2015) hebben een studie uitgevoerd naar de overdracht van geurstoffen (waaronder estragol, trans-anethol en *d*-carvon) in moedermelk door het consumeren van borstvoedingsthee (venkel-anijs-karwij thee). Na een wash-out periode van vier dagen waarin geen kruiden of producten die kruiden bevatten geconsumeerd of gebruikt mochten worden, werden de moeders (n=5) geacht 950 mL borstvoedingsthee (ongeveer gelijk aan vier koppen), gezet volgens een vaste instructie, in 30 minuten te drinken. Moedermelkmonsters werden verzameld voor de theeconsumptie en 30 minuten, 1 uur en 2 uur na consumptie. Niet van alle moeders waren voor alle tijdstippen moedermelkmonsters beschikbaar. Er waren geen significante verschillen tussen de gemiddelde waarden van de moedermelkmonsters die voor of op de verschillende tijdstippen na de consumptie van de thee waren verkregen en er waren grote interindividuele en intra-individuele verschillen (Denzer et al., 2015). De studie van Denzer et al. is niet gebruikt voor de blootstellingsschatting vanwege de beperkte studie opzet. Er misten monsters en de gegevens van slechts één moeder werden weergegeven.

Er zijn geen goede metingen van estragol in moedermelk beschikbaar. Daarom is een model gebruikt om de estragol-concentratie in vet te berekenen na de inname van estragol uit borstvoedingsthee.

Punt et al. (2008, 2009) hebben een op fysiologie gebaseerd kinetiekmodel (in het Engels 'physiologically based biokinetic (PBBK)-model') ontwikkeld om de concentraties van estragol in het bloed en weefsels van de mens te voorspellen. Deze concentraties zijn afhankelijk van de mate en snelheid van opname (absorptie), de verdeling over en binding aan (vet-)weefsel (distributie), de snelheid van afbraak (metabolisme) en de snelheid van uitscheiding (eliminatie). Het ontwikkelde model is specifiek voor estragol en bestaat uit vijf compartimenten: bloed, lever, vet, snel-doorbloede organen, en langzaam-doorbloede organen. Het model beschrijft voor een gemiddelde volwassene de voorspelde estragol-concentraties in het bloed en in de verschillende organen. Voor meer informatie over het model zie bijlage III.

Bij een blootstelling van de moeder van 0,014 – 7,35 µg/kg lg (één kop borstvoedingsthee per dag, zie tabel 4) wordt met behulp van bovenstaand model berekend dat na 20 dagen een steady-state concentratie van 0,00016 – 0,083 nmol/g in het vetweefsel wordt bereikt. Bij een blootstelling van de moeder van 0,057 – 29 µg/kg lg (vier koppen borstvoedingsthee per dag, zie tabel 4) wordt berekend dat na 20 dagen een steady-state concentratie van 0,0006 – 0,318 nmol/g in het vetweefsel wordt bereikt.

Het model is niet specifiek ontworpen om uitscheiding van estragol in moedermelk te simuleren. Aangenomen is dat de concentraties in het lichaamsvet van de moeder en het melkvet in de moedermelk in evenwicht zijn, en dat moedermelk voor 4% uit vet bestaat. Met die aannames kan geschat worden hoeveel estragol in de moedermelk aanwezig is. Met deze gegevens kan vervolgens een schatting gemaakt worden van de blootstelling van de zuigeling op basis van een aangenomen dagelijkse melkconsumptie (zie verderop bij blootstelling en risicoschatting zuigelingen en bijlage III).

Trans-anethol en *d*-carvon

Hausner et al. (2008) hebben de overdracht van *d*-carvon en trans-anethol naar moedermelk onderzocht door lacterende vrouwen (n=18) capsules met 100 mg *d*-carvon

en 100 mg *trans*-anethol te laten innemen op drie afzonderlijke dagen. Moedermelkmonsters werden afgenomen voor inname en 2, 4, 6 en 8 uur na inname. Gemiddeld genomen piekten de concentraties van *d*-carvon en *trans*-anethol in de moedermelk 2 uur na inname en zakten richting beginwaarde na 8 uur (zie tabel 5). Er trad geen accumulatie op in de moedermelk. De piekconcentratie in de moedermelk varieert sterk (zie tabel 6). De gemiddelde piekconcentraties zullen gebruikt worden in de blootstellingsschattingen voor zuigelingen.

Tabel 5. Gemiddelde concentraties *d*-carvon en *trans*-anethol in de moedermelk van lacterende moeders ($n=18$) na inname van 100 mg *d*-carvon en 100 mg *trans*-anethol op drie afzonderlijke dagen. Uit: Hausner et al. (2008)

tijd (u)	<i>trans</i> -anethol ($\mu\text{g/L}$)	<i>d</i> -carvon ($\mu\text{g/L}$)
0	2,00	1,33
2	9,90	7,17
4	9,20	5,61
6	7,26	4,30
8	4,25	2,66

Tabel 6. Piekconcentraties *d*-carvon en *trans*-anethol in de moedermelk van lacterende moeders ($n=18$) na inname van 100 mg *d*-carvon en 100 mg *trans*-anethol op drie afzonderlijke dagen. Uit Hausner et al. (2008)

Stof	Concentratie* ($\mu\text{g/L}$)
<i>d</i> -carvon	10,5 \pm 3,75 (1,75 – 48,8)
<i>trans</i> -anethol	23,2 \pm 18,5 (3,18 – 108,0)

* Gemiddelde over drie testdagen \pm sd (range)

Blootstelling van zuigelingen

Estragol

Om de blootstelling aan estragol van de zuigeling te schatten is gebruik gemaakt van een PBBK model voor de mens waarmee de overdracht van estragol naar de vetfractie gemodelleerd kan worden (Punt et al., 2009, zie ook bijlage III). Hierbij is uitgegaan van de minimale en maximale geschatte blootstelling van de moeder voor zowel één kop thee als vier koppen thee per dag, zoals weergegeven in tabel 4. Het model liet zien dat als de thee gedurende een langere periode dagelijks werd geconsumeerd, er een steady-state concentratie in vet bereikt wordt na ca. 20 dagen. Voor de berekening van de blootstelling van de zuigeling wordt er daarom van uitgegaan dat de moeder tijdens haar zwangerschap begint met drinken van de borstvoedingsthee en dit gedurende enkele weken volhoudt (totdat steady-state bereikt is).

Bij inname van één kop thee per dag gedurende minstens 20 dagen (dagelijkse blootstelling van 0,014 – 7,35 $\mu\text{g/kg}$ lg) bereikt de concentratie estragol in het vetweefsel een steady-state concentratie van 0,00016 – 0,083 nmol/g vet. Uitgaande van een evenwicht tussen het lichaamsvet en het vet in de melk en van een dagelijkse vetconsumptie uit moedermelk van 32 g vet door pasgeboren zuigelingen (800 mL melk, 4% vet; Jenness, 1979), resulteert dit in een dagelijkse blootstelling aan estragol van $32 * 0,00016 = 0,005$ tot $32 * 0,083 = 2,66$ nmol/dag, ofwel 0,0007 – 0,39 μg per dag (MW estragol: 148,2 g/mol). Voor een zuigeling van 4 kg komt dit neer op een blootstelling van 0,00019 – 0,098 $\mu\text{g/kg}$ lg per dag.

Bij inname van vier koppen thee per dag leidt dit tot een blootstelling van de zuigeling van 0,00076 – 0,375 µg estragol per kg lg per dag (zie tabel 7).

Trans-anethol

Voor de blootstellingsschatting van zuigelingen aan *trans*-anethol is gebruik gemaakt van de gemiddelde piekconcentratie in moedermelk van 23,2 µg/L zoals beschreven in de studie van Hausner et al. (2008) (zie tabel 6).

De blootstelling van de moeder (70 kg) aan *trans*-anethol bij gebruik van één kop thee per dag was 0,30 – 26,0 µg/kg lg per dag (zie tabel 4), dus $0,30 * 70 = 21$ tot $26,0 * 70 = 1820$ µg per dag. Deze blootstelling is lager dan de gebruikte dosering in de studie van Hausner. Daarom kan de gemiddelde piekconcentratie die gevonden is door Hausner et al. lineair omlaag geëxtrapoleerd worden om de piekconcentratie voor moeders die borstvoedingsthee drinken te schatten. De blootstelling van de zuigeling aan *trans*-anethol via moedermelk (800 mL per dag) wordt dan 21 tot 1820 µg / 100 mg * $23,2$ µg/L * $0,8$ L = 0,0039 – 0,34 µg per dag. Voor een zuigeling van 4 kg komt dit neer op 0,00097 – 0,084 µg/kg lg per dag.

Bij gebruik van vier koppen thee per dag leidt dit voor een zuigeling van vier kilo tot een blootstelling 0,0039 – 0,34 µg/kg lg per dag (zie tabel 7).

d-Carvon

Voor de blootstellingsschatting van zuigelingen aan *d*-carvon is gebruik gemaakt van de gemiddelde piekconcentratie in moedermelk van 10,5 µg/L zoals beschreven in de studie van Hausner et al. (2008).

De blootstelling van de moeder (70 kg) aan *d*-carvon bij gebruik van één kop thee per dag was 0,046 – 24,1 µg/kg lg per dag (zie tabel 4), dus 0,046 of $24,1 * 70 = 3,22$ – 1687 µg per dag. De blootstelling van de zuigeling aan *d*-carvon via moedermelk wordt dan $3,22$ tot 1687 µg / 100 mg * $10,5$ µg/L * $0,8$ L = 0,00027 – 0,14 µg per dag. Voor een zuigeling van 4 kg komt dit neer op 0,000068 – 0,035 µg/kg lg per dag.

Bij gebruik van vier koppen thee per dag leidt dit voor een zuigeling van vier kilo tot een blootstelling 0,00028 – 0,14 µg/kg lg per dag (zie tabel 7).

Tabel 7. Geschatte blootstelling en bijbehorende risicoschatting van zuigeling (in $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag, op basis van een lichaamsgewicht van 4 kg) aan estragol, trans-anethol en d-carvon door consumptie van moedermelk van moeders die dagelijks borstvoedingsthee volgens gebruiksaanwijzingen consumeren.

Stof	Gebruiksadvies	Blootstelling ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag)	Risicoschatting
Estragol			<i>Margin of Exposure</i>
	1 kop thee	0,00019 – 0,098	91.950 – 48.303.800
	4 koppen thee	0,00076 – 0,375	24.000 – 12.275.030
trans-anethol			<i>Factor t.o.v. ADI 0-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag</i>
	1 kop thee	0,00097 – 0,084	~25.000 – 2.000.000
	4 koppen thee	0,0039 – 0,34	~6.000 – 500.000
d-carvon			<i>Factor t.o.v. ADI 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag</i>
	1 kop thee	0,000068 – 0,035	~15.000 – 9.000.000
	4 koppen thee	0,00028 – 0,14	~4000 – 2.000.000

Risicoschatting zuigeling

Voor de risicoschatting voor de baby wordt gebruik gemaakt van de beschikbare referentiewaarden, zoals ook weergegeven in tabel 2. Voor estragol, een genotoxisch carcinogeen, is een BMDL₁₀ beschikbaar en wordt de MOE benadering toegepast. Voor zowel *trans*-anethol als *d*-carvon is een ADI beschikbaar en wordt de berekende blootstelling direct vergeleken met de ADI.

Internationaal wordt al langer nagedacht over de vraag of de MOE benadering en de vergelijking met de ADI, zoals gedaan wordt in een risicobeoordeling voor volwassenen, ook gebruikt kunnen worden voor zuigelingen, en dan voornamelijk voor zuigelingen jonger dan 16 weken. Dit wordt nader besproken in bijlage IV en de belangrijkste conclusies worden weergegeven in tekstvak 1.

Tekstvak 1: Toepasbaarheid van ADI en MOE aanpak voor zuigelingen

EFSA heeft in 2017 een leidraad gepubliceerd voor de risicobeoordeling van stoffen die aanwezig zijn in voedsel bestemd voor zuigelingen jonger dan 16 weken, zowel voor stoffen die bewust worden toegevoegd als stoffen die niet bewust worden toegevoegd (EFSA, 2017; zie ook bijlage IV). Afhankelijk van de hoeveelheid beschikbare data, met name informatie over reprotoxiciteit, kan besloten worden of een risicobeoordeling voor deze leeftijdsgroep uitgevoerd kan worden en of de gezondheidkundige grenswaarde van toepassing is of dat er een extra onzekerheidsfactor toegepast moet worden. Voor stoffen die niet bewust worden toegevoegd is vaak weinig informatie voor handen en is een specifieke risicobeoordeling nodig. In de EFSA leidraad wordt de risicobeoordeling voor blootstelling aan stoffen via moedermelk niet behandeld, maar de leidraad voor risicobeoordeling van zuigelingen kan ook hiervoor toegepast worden.

Voor het uitvoeren van een risicobeoordeling voor genotoxische carcinogenen (in deze beoordeling relevant voor estragol) door middel van de MOE aanpak voor zuigelingen <16 weken zijn er internationaal verschillende zienswijzen. Het is binnen het kader van het Front Office niet mogelijk deze kwestie uitvoerig vanuit verschillende invalshoeken te bekijken. Het is wenselijk dat de aanpak voor dergelijke risicobeoordelingen internationaal geharmoniseerd wordt, om te beginnen binnen de regulerende kaders in de Europese Unie, maar bij voorkeur ook met instanties buiten de EU.

Estragol

Voor de risicoschatting is de MOE-benadering toegepast waarbij de BMDL₁₀ voor estragol van 9 mg/kg lg per dag (afgeleid door EFSA) is gebruikt. In tabel 7 is per scenario de MOE weergegeven; deze ligt in alle gevallen ruimschoots boven de 10.000 (range 24.000 – 48.303.800). Zoals gezegd is er geen internationaal geharmoniseerde methode voor de beoordeling van genotoxische carcinogenen voor zuigelingen. Echter op basis van het feit dat de MOEs voor de huidige berekening ruimschoots boven de 10.000 liggen (range 24.000 – 48.303.800), is er weinig reden tot zorg voor de blootstelling aan estragol van zuigelingen via de moedermelk van moeders die borstvoedingsthee gebruiken.

Trans-anethol

De geschatte blootstelling van de zuigeling ligt ruimschoots (> factor 6000) onder de ADI van 2 mg/kg lg (zie tabel 7). Het drinken van borstvoedingsthee door de moeder geeft daarom geen aanleiding tot zorg voor de zuigeling.

d-Carvon

De geschatte blootstelling van de zuigeling ligt ruimschoots (> factor 4000) onder de ADI van 0,6 mg/kg lg (zie tabel 7). Het drinken van borstvoedingsthee door de moeder geeft daarom geen aanleiding tot zorg voor de zuigeling.

Kanttekeningen bij risicobeoordeling

Bij de hierboven uitgevoerde risicobeoordeling kunnen, met name voor estragol, enkele kanttekeningen worden geplaatst.

- De MOE aanpak gaat uit van levenslange blootstelling aan een stof. Het gebruik van borstvoedingsthee zal een beperkte en relatief kortdurende periode betreffen, waardoor er een overschatting van het risico plaatsvindt.
- Er zijn geen gegevens bekend over de estragolgehaltes in borstvoedingsthee die in Nederland op de markt is. Voor deze beoordeling is daarom gebruik gemaakt van gehalten in venkelthee, sterrenmixthee en sterrenmuntthee geanalyseerd door WFSR en van gerapporteerde gehalten in venkelthee en gemengde thee met venkel en/of anijs in de literatuur. Het estragolgehalte in de thee varieert sterk en is afhankelijk van verscheidene factoren, zoals concentratie estragol in de essentiële olie, extractie-efficiëntie en manier van bereiden. De beoordeling zou verfijnd kunnen worden door gehalten in borstvoedingsthee te meten.
- Voor de beoordeling van estragol zou naar de totale blootstelling vanuit voeding gekeken moeten worden. Op dit moment is niet voldoende informatie beschikbaar om de blootstelling uit andere bronnen dan (borstvoedings-)thee te schatten. Als de achtergrondblootstelling wordt meegenomen, zal dat resulteren in een hogere blootstelling van de moeder (rechtstreeks) en de zuigeling (via borstvoeding). Of dit dan leidt tot een risico voor de zuigeling is onbekend.
- Estragol is een procarcinogeen en bioactivering (hydroxylering en sulfatering) is nodig voordat het een genotoxische en carcinogene werking kan hebben. Remmers van de betrokken enzymen (CYP1A2, 2A6), die aanwezig kunnen zijn in andere kruiden in het theemengsel, kunnen leiden tot een lagere blootstelling aan de genotoxische metabolieten. Dit is niet meegewogen en leidt mogelijk tot een overschatting van het risico. Tevens zijn er verschillen in de activiteit van de betrokken enzymen, bijvoorbeeld door genetische variatie en leefstijlfactoren zoals roken. Ook dit is niet meegenomen in de risicoschatting.
- De rechtstreekse consumptie van (borstvoedings)thee met venkel en/of anijs door baby's is nu niet meegenomen, maar zal tot een (veel) hogere blootstelling leiden dan via moedermelk.

Conclusies

Voor zuigelingen zijn de risico's door blootstelling aan *trans*-anethol en *d*-carvon via de 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 verwaarloosbaar. Voor *trans*-anethol en *d*-carvon ligt de geschatte blootstelling ruimschoots (respectievelijk factor >6000 en factor >4000) onder de ADI.

Voor de estragolblootstelling van zuigelingen is de margin of exposure (MOE) ten opzichte van de BMDL₁₀¹⁶ voor levertumoren 24.000 - 48.303.800. EFSA geeft aan dat een MOE lager dan 10.000, als deze gebaseerd is op de BMDL₁₀ voor kanker uit een dierstudie, vanuit het oogpunt van de volksgezondheid reden tot zorg geeft (EFSA, 2005). Voor zuigelingen is er echter internationaal nog geen consensus over hoe de MOE benadering toegepast moet worden. De laagste MOE van 24.000 is gebaseerd op een dagelijkse blootstelling van de zuigeling via de moedermelk overeenkomend met consumptie van 4 koppen thee met het hoogst gerapporteerde gehalte estragol per dag door de moeder. Het is echter onwaarschijnlijk dat een moeder dagelijks vier koppen thee met dit hoogst gemeten gehalte estragol zal drinken. Daarbij gaat de MOE aanpak uit van levenslange blootstelling aan een stof terwijl blootstelling als gevolg van het gebruik van borstvoedingsthee slechts gedurende een relatief kortdurende periode optreedt, waardoor er een overschatting van het risico plaatsvindt. Daarom kan geconcludeerd worden dat de estragolblootstelling van zuigelingen weinig reden tot zorg geeft.

Voor de moeders leidt de geschatte blootstelling aan estragol door het consumeren van borstvoedingsthee veelal tot margins of exposure die ruimschoots lager zijn dan 10.000 (laagste MOE bij één kop 1224; bij vier koppen thee 306). Gezondheidseffecten door het consumeren van borstvoedingsthee zijn daarom voor deze vrouwen op basis van deze risicobeoordeling niet uit te sluiten. Voor *trans*-anethol en *d*-carvon worden er geen risico's voor de gezondheid van de moeder verwacht door het drinken van borstvoedingsthee met anijs, venkel en karwij.

Een verfijning van de risicobeoordeling van estragol waarbij onder meer ook gekeken wordt naar blootstelling uit andere voedingsbronnen is gewenst. Op dit moment is niet voldoende informatie beschikbaar om de blootstelling uit andere bronnen dan (borstvoedings-)thee te schatten. Omdat er geen informatie beschikbaar is over gehalten estragol in borstvoedingsthee is voor deze beoordeling gebruik gemaakt van estragolgehalten in venkelthee en gemengde thee. De beoordeling zou verfijnd kunnen worden door gehalten in borstvoedingsthee te meten.

Elementen die meegenomen zijn in de beantwoording:

- In de Nederlandse Voedselconsumptiepeiling is geen informatie voorhanden over de consumptie van borstvoedingsthee, venkelthee of anijsthee. Voor de consumptie door de moeder is daarom uitgegaan van de gebruiksadviezen voor borstvoedingsthee op de verpakking. Dit komt overeen met één tot vier koppen thee per dag (250 tot 1000 mL).
- Er is geen informatie beschikbaar over de gehalten aan estragol, *trans*-anethol en *d*-carvon in borstvoedingsthee. Daarom is gebruik gemaakt van gehalten in venkelthee, sterrenmixthee en sterrenmuntthee geanalyseerd door WFSR en van gerapporteerde gehalten in thee in de literatuur. De gehalten in de thee variëren

¹⁶ Het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een 10% extra risico oplevert.

- sterk en zijn afhankelijk van verscheidene factoren, zoals concentratie van deze stoffen in de essentiële olie, de extractie-efficiëntie en de manier van bereiden.
- Internationaal gezien is er geen standaard, geharmoniseerde manier om een risicobeoordeling voor zuigelingen jonger dan 16 weken uit te voeren. Voor het gebruik van de ADI voor stoffen die niet bewust worden toegevoegd aan levensmiddelen (zoals stoffen die van nature voorkomen in planten) geldt dat er case-by-case op basis van de beschikbare data gekeken moet worden of een additionele onzekerheidsfactor toegepast moet worden voor zuigelingen. Voor de MOE benadering voor genotoxische carcinogenen is internationaal gezien nog geen consensus hoe deze toegepast moet worden voor zuigelingen.

Referenties

- Denzer MY, Kirsch F, Buettner A (2015). Are odorant constituents of herbal tea transferred into human milk? *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63(1): 104-11.
- 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* 282, 1-31.
- EFSA (2009). 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 Scientific Cooperation (ESCO) report, ESCO Working group on botanicals and botanical preparations. *EFSA Journal*, 7(9): 280.
- EFSA (2011). Scientific Opinion on the safety and efficacy of allylhydroxybenzenes (chemical group 18) when used as flavourings for all animal species. *EFSA Journal*, 9(12): 2440.
- EFSA (2012). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal*, 10(3): 2579.
- EFSA (2014). Scientific Opinion on the safety assessment of carvone, considering all sources of exposure. *EFSA Journal*, 12(7): 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): 4849.
- EMA (2005). Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products containing Estragole. Adopted in November 2005 by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMEA/HMPC/137212/2005
- EMA (2007). Community Herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller. subsp. *Vulgare* var. *vulgare*, fructus. Adopted on 5 July 2007 by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMEA/HMPC/137428/2006 Corr.
- EMA (2008). Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. Committee on herbal medicinal products (HMPC). EMEA/HMPC/137426/2006.
- EMA (2013a). Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus. Adopted on 12 November 2013 by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/321184/2012
- EMA (2013b). Assessment report on *Pimpinella anisum* L., fructus and *Pimpinella anisum* L., aetheroleum. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMEA/HMPC/321181/2012.

EMA (2014). Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1.

EMA (2015a). European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., fructus. Adopted on 7 July 2015 by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/715092/2013

EMA (2015b). Assessment report on *Carum carvi* L., fructus and *Carum carvi* L., aetheroleum. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). EMA/HMPC/715093/2013.

Hausner H, Bredie WLP, Mølgaard C, Agerlin Petersen M, Møller (2008). Differential transfer of dietary flavour compounds into human breast milk. *Physiology & Behavior* 95: 118-24.

JECFA (2000). Evaluation of certain food additives. WHO TRS 891. 51st report of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

JECFA (2009). Safety evaluations of groups of related flavouring agents. WHO FAS 60. 69th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

Jenness, R (1979). The composition of human milk. *Seminars in Perinatology* 3(3):225-239.

Miller EC, Swanson AB, Phillips DH, Fletcher L, Liem A, Miller JA (1983). Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole. *Cancer research* 43(3): 1124-34.

Punt A, Freidig AP, Delatour T, Scholz G, Boersma MG, Schilter B, van Bladeren PJ, Rietjens IMCM (2008). A physiologically based biokinetic (PBBK) model for estragole bioactivation and detoxification in rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 231: 248-59.

Punt A, Paini A, Boersma MG, Freidig AP, Delatour T, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ, Rietjens IMCM (2009). Use of physiologically based biokinetic (PBBK) modeling to study estragole bioactivation and detoxification in humans as compared with male rats. *Toxicological Sciences* 110(2): 255-69.

Rietjens IMCM, Punt A, Schilter B, Scholz G, Delatour T, van Bladeren PF (2010). In silico methods for physiologically based biokinetic models describing bioactivation and detoxification of coumarin and estragole: Implications for risk assessment. *Molecular Nutrition and Food Research* 54: 195-207.

SCF (2001). Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene). Scientific Committee on Food. SCF/CS/FLAV/Flavour/6 ADD 2 final, 26 september 2001.

Van den Berg SJPL, Klaus V, Alhusainy W, Rietjens IMCM (2013). Matrix-derived combination effect and risk assessment for estragole from basil-containing plant food supplements (PFS). *Food and Chemical Toxicology* 62: 32-40.

Bijlagen

Bijlage I**Gerapporteerde gehalten estragol, trans-anethol en carvon in thee (niet specifiek borstvoedingsthee) ongeacht bereidingswijze**

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte ($\mu\text{g/L}$)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
Venkelthee	Theezakje: venkelzaad	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	241 \pm 4	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje <i>Foeniculum Vulgare</i> Mill. Var. <i>dulce</i>	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	637 \pm 11	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: venkelzaad	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	920 \pm 7	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: 89,1% hele zaadjes, 9,9% fijngemalen zaadjes, 1% essentiële olie	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	604 \pm 19	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: venkelzaad	2 g, in 100 respectievelijk 200 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	1965 \pm 20 1028 \pm 3	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: venkelzaadjes, kamille, anijs, zoethout, koriander, komijn	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	291 \pm 4	-	-	Raffo et al., 2011

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte ($\mu\text{g/L}$)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	Theezakje: venkelzaad	2,25 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	2058 \pm 57	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: 700 mg venkelzaadjes, 500 mg steranijs fruit, 200 mg karwij fruit, 200 mg pepermuntblaadjes, 200 mg komijn fruit, 200 mg zoethoutwortel	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer.	621 \pm 1	-	-	Raffo et al., 2011
	Theezakje: 90% hele zaadjes, 10% fijngemalen zaadjes. <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Var. <i>dulce</i>	2 g, in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, zakje 3x op en neer, al dan niet zakje fijnknijpen voor verwijdering	890 \pm 11 1078 \pm 9	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee: 0,6% venkelextract	7 g in 100 mL water op kamertemperatuur	10,4 \pm 0,2	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee: gedroogde venkelzaadjesextract (6,1%)	5 g in 100 mL water op kamertemperatuur	898,5 \pm 21,0	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee: 1.6% extract (venkel 1,1%, komijn 0,5%)	3,75 g in 100 mL water op kamertemperatuur	9,3 \pm 0,1	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee: venkelextract	7,15 g in 100 mL water op kamertemperatuur	238,0 \pm 0,4	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee:	14 g in 100 mL water op kamertemperatuur	911,7 \pm 0,8	-	-	Raffo et al., 2011

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte ($\mu\text{g/L}$)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	gedroogde venkelzaadjes extract (3,1%)					
	Instant thee: 8% kruidenextract (venkel, kamille, anijs, tijm, melisse)	3 g in 100 mL water op kamertemperatuur	13,2 \pm 0,4	-	-	Raffo et al., 2011
	Instant thee: 6% venkelextract	4 g in 100 mL water op kamertemperatuur	26,1 \pm 0,6	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	274,0 \pm 2,4	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	250,3 \pm 1,8	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	393,2 \pm 2,8	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	344,3 \pm 2,4	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	268,7 \pm 0,6	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, hele venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	280,4 \pm 0,4	-	-	Raffo et al., 2011

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	Infusion, versgemalen venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	1478,0 ± 3,2	-	-	Raffo et al., 2011
	Infusion, versgemalen venkelzaadjes	2 g in 100 mL kokend gedeïoniseerd water gedurende 7 min, 3x roeren met lepel	1718, 1 ± 3,8	-	-	Raffo et al., 2011
Venkelthee	Fijngesneden 1 g, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Var. <i>dulce</i>	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	3,1 ± 0,1 – 12,8 ± 1,9 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Hele vrucht 1 g, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Var. <i>dulce</i>	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	ND – 1,5 ± 0,0 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Fijngesneden + hele vrucht 1 g, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Var. <i>dulce</i>	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	5,7 ± 0,6 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Fijngesneden 1 g, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>vulgare</i>	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	3,3 ± 0,5 – 33,5 ± 2,2 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Hele vrucht 1 g, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>vulgare</i>	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	1,1 ± 0,0 – 2,8 ± 0,4 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Fijngesneden 1 g	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	1,6 ± 0,4 – 29,1 ± 8,4 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Hele vrucht 1 g	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	3,0 ± 0,7 – 8,8 ± 4,9 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
	Fijngesneden + hele vrucht 1 g	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	133,4 ± 18,5 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	Instant thee, korrels	Incubatie in 25 mL kokend water gedurende 7 min met roeren	0,4 ± 0,1 – 2,5 ± 0,7 µg/25 mL	-	-	Van den Berg et al., 2014
Venkelthee	Versgemalen vrucht, <i>Foeniculum vulgare</i> ssp. <i>vulgare</i> var. <i>Vulgare</i>	2,5 g in 150 mL kokend water gedurende 10 min	2200	60000	160	Zeller & Rychlik, 2006
	Versgemalen vrucht, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. ssp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	2,5 g in 150 mL kokend water gedurende 10 min	3180 – 3610	-	-	Zeller & Rychlik, 2009
	Theezakje (onbekend)		790 – 830	-	-	Zeller & Rychlik, 2009
Kruidenthee	60% <i>Foeniculum vulgare</i> , 25% <i>Pimpinella anisum</i> , 15% <i>Verbena officinalis</i>	2 g (vanuit mix van 5 theezakjes) in 200 mL 90°C water gedurende 5 min	170,9	-	-	Basaglia et al., 2014
	40% <i>Foeniculum vulgare</i> , 60% <i>Matricaria recutita</i>	2 g (vanuit mix van 5 theezakjes) in 200 mL 90°C water gedurende 5 min	73,4	-	-	Basaglia et al., 2014
	15% <i>Foeniculum vulgare</i> , 20% <i>Sambucus nigra</i> , 20% <i>Mentha piperita</i> , 10% <i>Glycyrrhiza glabra</i> root, 10% <i>Rheum officinalis</i> , 10% <i>Sylibum marianum</i>	2 g (vanuit mix van 5 theezakjes) in 200 mL 90°C water gedurende 5 min	56,8	-	-	Basaglia et al., 2014

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	seeds, 15% <i>Cinchona officinalis</i>					
	40% <i>Foeniculum vulgare</i> , 40% <i>Pimpinella anisum</i> , 10% <i>Mentha piperita</i> , <i>Carcum carvi</i> vrucht	2 g (vanuit mix van 5 theezakjes) in 200 mL 90°C water gedurende 5 min	245,5	-	-	Basaglia et al., 2014
Venkelthee	Theezakje: onbekend	In 125-250 mL kokend water gedurende 6-10 min	78,0 – 1544,1	-	-	Mihats et al., 2017
	Gedroogde vruchten	1-3 theelepels (2,0-7,6 g) in 200-250 mL kokend water gedurende 10 min	104,5 – 1682,1	-	-	Mihats et al., 2017
	Gedroogde vruchten, versgemalen	1-3 theelepels (2,0-7,6 g) in 200-250 mL kokend water gedurende 10 min	2097,8 – 4633,5	-	-	Mihats et al., 2017
	Instant thee: poeder, korrels	2-5 g in 100 mL kokend water	<LOQ	-	-	Mihats et al., 2017
Venkel-anijs-karwijthee	Theezakje: venkel, anijs, karwij	4 theezakjes in 1 L kokend water gedurende 6 min	4,0-76,7 (gem. 26,6 ± 17,5)	83,2-7266,4 (gem. 858,1 ± 1973,2)	12,6-1208,3 (gem. 238,4 ± 308,4)	Denzer et al., 2015
Venkelthee	Traditionele thee, hele vruchten	2,5 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2 min	-	2,6 ± 0,21 mg (kokend water) 17333 1,6 ± 0,19 mg (magnetron) 10667	-	Bilia et al., 2000
	Traditionele thee, versgemalen vruchten	2,5 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe	-	10,0 ± 0,11 mg (kokend water) 66667	-	Bilia et al., 2000

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
		roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2 min		4,3 ± 0,39 mg (magnetron) 28667		
	Theezakje, bruin poeder	2,3 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2 min	-	1,2 ± 0,11 mg (kokend water) 8000 0,7 ± 0,10 (magnetron) 4667	-	Bilia et al., 2000
	Theezakje, hele en vermalen vruchten	2,0 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2	-	1,7 ± 0,20 mg (kokend water) 11333 1,6 ± 0,24 mg (magnetron) 10667	-	Bilia et al., 2000
	Theezakje, fijngemalen plant material	2,0 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2	-	Niet gevonden	-	Bilia et al., 2000
	Theezakje, hele vruchten	2,25 g, in 150 mL bijna kokend water gedurende 20 min en af en toe roeren, of in magnetron (600W) gedurende 2	-	1,7 ± 0,12 mg (kokend water) 11333 1,2 ± 0,13 mg (magnetron) 8000	-	Bilia et al., 2000
	Poeder, gevriesdroogd extract	1,0 g, opgelost in 150 mL 30°C water	-	5,7 ± 0,44 mg 38000	-	Bilia et al., 2000
	Poeder, gevriesdroogd extract	7,0 g, opgelost in 150 mL 30°C water	-	9,1 ± 0,81 mg 60667	-	Bilia et al., 2000
Sterrenmix/ sterrenmunt	Theezakje: 25% steranijs, 25% venkelzaad, 40%	1,5 g, in glas kokend water gedurende 3-4 min	180 - 190	4570 - 4720	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	zoethout, 10% pepermunt					
	Theezakje: 25% anijs, venkelzaad, 40% zoethout, 10% pepermunt	2,0 g, in kopje kokend water gedurende 3-5 min	<LOQ - 100	3730 - 4300	100	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje: 19% anijs, 19% venkelzaad, 51% zoethoutwortel, 11% pepermunt	2,0 g, in kopje kokend water gedurende gedurende max 3 min	<LOQ	1280 - 1480	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje: steranijs, venkelzaad, groene munt, kaasjeskruid, moerasspirea, zoethout, jeneverbes	2,0 g, in kopje kokend water gedurende 5-10 min	<LOQ	1220 - 2370	780 - 1300	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje: anijs, venkelzaad, zoethoutwortel, pepermunt	2,0 g,	<LOQ	180 - 710	240 - 6740	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje: 10% steranijs, anijs, venkelzaad, zoethout, jeneverbes, moerasspirea	2,0 g, in 0,5 L kokend water gedurende 10 min	<LOQ	6170 - 7020	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje: 7% steranijs, anijs, 25% venkelzaad, 18% zoethout, lindebloesem,	2,25 g, in kopje kokend water gedurende 5 min. Één zakje voor 1 a 2 kopjes	<LOQ - 270	2740 - 4950	<LOQ ^a - 210	RIKILT/WFSR, 2012

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	brandnetelblad, rozemarijn, fenegriek					
	Theezakje: 100% venkelzaad	1,35 g, in kopje kokend water gedurende 5 min. Één zakje voor 1 a 2 kopjes	<LOQ - 150	480 - 3140	<LOQ ^a - 130	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje, venkel	1,5 g, in kopje kokend water gedurende 5-7 min	<LOQ - 110	3050 - 3370	<LOQ ^a - 190	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje, venkelzaad	2,0 g, in kopje kokend water gedurende max 3 min	<LOQ	300 - 560	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje, venkelzaad	2,0 g, in kopje kokend water gedurende 5-10 min	<LOQ	1380 - 4490	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje, venkel	2,0 g, in 0,5 L kokend water gedurende 10 min, 2 a 3x daags een kopje	<LOQ	1970 - 4330	<LOQ ^a	RIKILT/WFSR, 2012
	Theezakje, venkel	2,0 g, in kopje kokend water gedurende 4-6 min	160 - 180	2670 - 3240	180 -190	RIKILT/WFSR, 2012
Venkelthee	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	14,8 ± 1,8	-	-	Ning et al. 2018
	Fijngemalen vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	138,4 ± 51,8	-	-	Ning et al. 2018

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	8,3 ± 3,2	-	-	Ning et al. 2018
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	32,7 ± 12,2	-	-	Ning et al. 2018
	Theezakje, hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	22,1 ± 8,1	-	-	Ning et al. 2018
	Theezakje, hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	24,8 ± 8,1	-	-	Ning et al. 2018
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	0,88 ± 0,6	-	-	Ning et al. 2018
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten	23,7 ± 7,4	-	-	Ning et al. 2018

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte ($\mu\text{g/L}$)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
		incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel				
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	14,8 \pm 2,8	-	-	Ning et al. 2018
	Hele vrucht	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	12,3 \pm 0,5	-	-	Ning et al. 2018
Gemengde thee	Hele vrucht en gedroogde bloemen van venkel, roos, goudbloem, Chinese pioen	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	16,3 \pm 6,0	-	-	Ning et al. 2018
	Gemalen fruit van venkel, vijg	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	Niet aangetroffen	-	-	Ning et al. 2018
	Theezakje: gemalen blaadjes van venkel, goji bessen, kaneel, zwart sesam, gelatine, spiermaag kip	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	12,1 \pm 1,3	-	-	Ning et al. 2018

Product	Samenstelling	Bereidingswijze	Gehalte (µg/L)			Referentie
			Estragol	Trans-anethol	Carvon	
	Theezakje: gemalen blaadjes van oa. venkel, Dong Quai, goji bessen, kaneel, koortsstruik	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	21,9 ± 2,9	-	-	Ning et al. 2018
	Theezakje: poeder van citrus, witte Xin thee, Tie Guan Yin, kaneel, steranijs	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	Niet aangetroffen	-	-	Ning et al. 2018
	Theezakje: gemalen vrucht van venkel, Ampelopsis grossedentata, kruidnagel, citroen, munt, anijsnetel	0,5 g theemonster opgelost in 50 mL kokend water, 7 minuten incubatie in afgedekte beker, 3x roeren met lepel	4,6 ± 1,1	-	-	Ning et al. 2018

^a LOQ = 100 µg/L

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): 268-79.

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: 4734-8.

Denzer MY, Kirsch F, Buettner A (2015). Are odorant constituents of herbal tea transferred into human milk? *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63(1): 104-11.

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. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 68(5): 569-76.

Ning J, Cui X, Kong X, Tang Y, Wulandari R, Chen L, Wesseling S, Rietjens IM (2018). Risk assessment of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in botanical containing products present on the Chinese market. *Food and Chemical Toxicology* 115: 344-57.

Raffo A, Nicoli S, Leclercq C (2011). Quantification of estragole in fennel herbal teas: Implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food and Chemical Toxicology* 49: 370-5.

van den Berg SJPL, Alhusainy W, Restani P, Rietjens IMCM (2014). Chemical analysis of estragole in fennel based teas and associated safety assessment using the Margin of Exposure (MOE) approach. *Food and Chemical Toxicology* 65: 147-54.

Zeller A, Rychlik M (2006). Character impact odorants of fennel fruits and fennel tea. *J. Agric. Food Chem.* 54: 3686-92.

Zeller A, Rychlik M (2009). Quantitation of estragole by stable isotope dilution assays. *Food Science and Technology* 42: 717-22.

Bijlage II

Achtergrondinformatie bij de analysegehalten uit bijlage I.

Raffo et al. (2011) hebben het gehalte estragol bepaald in venkelthee (theezakjes, instant thee en gedroogde zaadjes) beschikbaar op de Italiaanse markt. In een aantal gevallen betrof het een mix van verschillende kruiden (zie ook bijlage I). De theezakjes werden gedurende 7 minuten in 100 mL kokend water gedaan waarbij de zakjes drie keer omhoog en omlaag werden gehaald (één zakje werd tevens fijngeknepen alvorens weggehaald). Om de invloed van de toegevoegde hoeveelheid water te onderzoeken werd aan één monster 200 mL kokend water toegevoegd. De instant thee werd bereid volgens de gebruiksaanwijzing op de verpakking (variërend van 3-14 g oplossen in 100 mL water), en de gedroogde venkelzaadjes door 2 g in 100 mL kokend water te doen gedurende 7 minuten en drie keer te roeren met een theelepel. Daarnaast werden voor twee monsters 2 g zaadjes vermalen om het effect hiervan op het estragol gehalte te onderzoeken. De gevonden concentraties zijn weergegeven in bijlage I.

Van den Berg et al. (2014) hebben 34 verschillende venkelthee – gekocht op de Nederlandse, Belgische, Duitse of Italiaanse markt of verkregen via wat nu de Tea and Herbal Infusions Europe (THIE) heet – geanalyseerd op de aanwezigheid van estragol. Zeven monsters betroffen 'sweet fennel', acht monsters 'bitter fennel', en van 18 was dit onbekend. Thee werd bereid door 25 mL kokend water aan 1 g venkelmateriaal toe te voegen en dit gedurende 7 minuten te laten staan en drie keer te roeren met een theelepel. De gevonden gehalten estragol staan weergegeven in bijlage I.

Zeller & Rychlik (2006, 2009) hebben thee gezet van venkelvruchten (*Foeniculum Vulgare* ssp. *vulgare* var. *vulgare*) uit Hongarije, gekocht via een speciale leverancier van onder andere thee-ingrediënten. De thee is bereid door 150 ml kokend water toe te voegen aan 2,5 gram gemalen venkel en dat vervolgens 10 minuten te laten staan. De thee is daarna gefilterd. De gevonden gehalten estragol, carvon en *trans*-anethol zijn gerapporteerd in bijlage I.

Basaglia et al. (2014) hebben van vier commercieel verkrijgbare kruidentheeën in theezakjes het gehalte estragol gemeten. Het ging om gemengde theeën met meerdere kruiden per thee. Alle vier de theeën bevatten venkel, één thee bevatte daarnaast ook anijs en één thee bevatte zowel venkel en anijs als karwij. Men heeft een mengsel gemaakt van 5 theezakjes per thee en daaruit 2 gram thee genomen om thee mee te zetten door 200 ml heet water toe te voegen en dit 5 minuten te laten staan. De gemeten gehalten zijn opgenomen in bijlage I.

Mihats et al. (2017) hebben het estragolgehalte in venkelthee verkrijgbaar op de Oostenrijkse markt gemeten met als doel de blootstelling van verschillende populatiegroepen te berekenen. Venkelthee van 42 verschillende merken (20x theezakje, 19x gedroogde vrucht, 3x instant thee) werden verzameld, waarbij 3 merken van gedroogde vrucht en 1 merk van theezakjes bittere venkel bevatten. Van de rest was dit onbekend. Voor de bereiding van de thee werden de theezakjes overgoten met 125-250 mL kokend water en ondergedompeld gedurende 6-10 minuten. Van de vrucht werden één tot drie theelepels, overeenkomend met 2,0 – 7,6 g, in 200-250 mL kokend water gelegd gedurende 10 minuten, en van twee monsters werden tevens de vruchten fijngemaakt alvorens in het water gelegd werd. Voor het maken van de instant thee werd 2-5 g poeder

of korrels in 100 mL kokend water opgelost. De gevonden gehaltenes estragol staan in bijlage I.

Denzer et al. (2015) hebben het gehalte estragol, carvon en *trans*-anethol gemeten in kruidenthee met venkel, anijs en karwij. De thee was van een Duits merk. De thee is bereid door 4 theezakjes gedurende 6 minuten in 1 liter kokend water te hangen en daarna te verwijderen zonder knijpen.

Bilia et al. (2000) hebben het estragolgehalte bepaald in venkelthee (theezakjes, instant thee of vrucht) verkrijgbaar op de Italiaanse markt. Thee op basis van ongemalen of vers gemalen venkelvrucht werd gezet door 2,5 gram in 150 mL kokend water te doen (infusie) en in een afgesloten kop gedurende 20 minuten te laten staan onder af en toe roeren. Een andere wijze van bereiding van 2,5 gram ongemalen of versgemalen venkelvrucht in 150 mL in een afgesloten kop gedurende 2 minuten in de magnetron (600 W) te verwarmen. Voor de theezakjes (2,0-2,3 gram) werden dezelfde twee procedures gevolgd voor vier verschillende merken. Van de instant thee (gevroesdroogd extract; 2 producten) werd 1 of 7 gram opgelost in 150 mL handwarm water (30 graden). De gevonden gehaltenes estragol staan in bijlage I.

WFSR heeft in 2012 het gehalte aan estragol, anethol en carvon gemeten in venkelthee (theezakjes, 6 merken en van elk merk 2 verpakkingen) en gemengde thee met venkel (sterrenmix of sterrenmunt, 7 merken en van elk merk 2 of 3 verpakkingen) verkrijgbaar in Nederlandse winkels. De gevonden gehaltenes zijn gerapporteerd in bijlage I.

Ning et al. (2018) hebben 38 verschillende Chinese kruidenthee (theezakjes, poeder, gehele vrucht of blaadjes), gekocht in China, geanalyseerd op de aanwezigheid van alkenylbenzenen. Daarvoor werd 0,5 gram thee toegevoegd aan 50 mL kokend water en gedurende 7 minuten drie keer 10 seconden doorgeroerd met een lepel, waarna het theemonster werd verwijderd. Het waterextract werd vervolgens geanalyseerd (in triplo). 28 van de 38 kruidentheemonsters bevatten alkenylbenzenen, waarbij estragol het meeste voorkwam (zie ook bijlage I voor monsters die estragol bevatten). Enkele kanttekeningen die zij bij hun onderzoek noemen, zijn dat er gerichte monsters zijn genomen bij producten die verdacht werden op het bevatten van alkenylbenzenen, en er een sterke variatie zit in de gevonden gehaltenes door verschillende oorzaken, zoals plantcompositie, genetische factoren, geografische invloeden en manier van verwerken en productie.

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): 268-79.

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: 4734-8.

Denzer MY, Kirsch F, Buettner A (2015). Are odorant constituents of herbal tea transferred into human milk? *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63(1): 104-11.

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. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 68(5): 569-76.

Ning J, Cui X, Kong X, Tang Y, Wulandari R, Chen L, Wesseling S, Rietjens IM (2018). Risk assessment of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in botanical containing products present on the Chinese market. *Food and Chemical Toxicology* 115: 344-57.

Raffo A, Nicoli S, Leclercq C (2011). Quantification of estragole in fennel herbal teas: Implications on the assessment of dietary exposure to estragole. *Food and Chemical Toxicology* 49: 370-5.

van den Berg SJPL, Alhusainy W, Restani P, Rietjens IMCM (2014). Chemical analysis of estragole in fennel based teas and associated safety assessment using the Margin of Exposure (MOE) approach. *Food and Chemical Toxicology* 65: 147-54.

Zeller A, Rychlik M (2006). Character impact odorants of fennel fruits and fennel tea. *J. Agric. Food Chem.* 54: 3686-92.

Zeller A, Rychlik M (2009). Quantitation of estragole by stable isotope dilution assays. *Food Science and Technology* 42: 717-22.

Bijlage III

Toelichting PBBK-model Estragol (Punt et al., 2009)

PBBK modellen algemeen

Een op fysiologie gebaseerd kinetiekmodel (in het Engels 'physiologically based biokinetic model' of PBBK model) simuleert het verloop van stoffen in verschillende organen in het lichaam. Concentraties van een stof in het lichaam hangen onder andere af van de snelheid en mate van

- opname in de darmen (absorptie);
- de verdeling over weefsels (distributie) en binding aan vooral vetweefsel;
- de snelheid van afbraak (metabolisme) door de lever of andere organen;
- de mate van directe uitscheiding (eliminatie) door de nieren.

Voor ieder orgaan worden vergelijkingen opgesteld die deze processen beschrijven. De invoergegevens die vervolgens nodig zijn om deze vergelijkingen te kunnen oplossen bestaan uit fysiologische gegevens (gemiddelde bloedsnelheid door organen in de mens en volumes van de organen) en stof-specifieke gegevens (bijvoorbeeld snelheid van opname in de darm, metabolisme snelheid, mate van binding aan een orgaan vs bloed). De stof-specifieke gegevens kunnen geschat worden door een model te optimaliseren aan de hand van gemeten plasma of weefsel concentraties in mensen of proefdieren. Een andere benadering is het ontwikkelen van PBBK modellen op basis van in vitro invoergegevens (bijvoorbeeld in vitro opname studies met darmwandcellen en in vitro metabolisme metingen met primaire levercellen of weefselfracties). Voor deze laatste benadering is sinds kort een guidance document opgesteld door de EMA omdat dergelijke in vitro modellen steeds meer gebruikt worden in het voorspellen van interacties tussen medicijnen (EMA, 2016).

Estragol PBBK model

Het PBBK model voor estragol in de mens, zoals beschreven door Punt et al. (2009), is ontwikkeld op basis van in de literatuur beschikbare fysiologische gegevens, gemeten omzetting van estragol in in vitro studies en voorspellingen met behulp van Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) modellen voor de binding van estragol aan weefsels. Het model bestaat uit 5 compartimenten: bloed, lever, vet, snel-doorbloede organen en langzaam-doorbloede organen. De lever is als apart orgaan opgenomen omdat hier het metabolisme van estragol plaats vindt. De snelheid waarmee estragol naar verschillende metabolieten wordt omgezet is gemeten in incubaties met humane leverfracties (microsomen). Incubaties met weefselfracties van andere organen (i.e. darm, nieren, en longen) lieten geen metabolisme zien. Vet is opgenomen als specifiek compartiment om rekening te houden met de relatief hogere binding aan vetweefsel dan aan andere weefsels. Alle overige organen zijn onderverdeeld in snel- en langzaamdoorbloede organen. In het oorspronkelijke model zijn long en nier als aparte compartimenten opgenomen. Omdat er geen metabolisme plaatsvindt in deze organen bij de mens (in tegenstelling tot de rat) zijn long en nier in een latere versie verwijderd als afzonderlijke compartimenten, toegevoegd aan het snel-doorbloede organen compartiment. In het humane model is geen darmcompartiment opgenomen, omdat estragol snel en compleet opgenomen wordt en direct via de poortader naar de lever gaat. Het bloedcompartiment verbindt de verschillende compartimenten in het model (Punt et al., 2009).

Het uiteindelijke model beschrijft estragol-concentraties in het bloed en de verschillende compartimenten voor een gemiddelde volwassene en houdt geen rekeningen met humane variatie. In een uitbreiding op het model is humane variatie wel meegenomen

(Punt et al. 2010, 2016) en blijkt deze humane variatie beperkt te zijn. Door interindividuele verschillen kunnen estragol-concentraties een factor 3-5 hoger liggen dan voorspeld met het model voor een gemiddeld mens.

De voorspellingen van het estragol PBBK model zijn vergeleken met resultaten die verkregen zijn uit een studie waarbij vrijwilligers zijn blootgesteld aan ¹⁴C gelabeld estragol en de uitscheiding van metabolieten van estragol is gevolgd. De modelvoorspellingen waren maximaal een factor 4 hoger of lager (afhankelijk van de metaboliet) dan de gemeten waarden. Een dergelijke afwijking kan zowel veroorzaakt worden door onzekerheden in de invoergegevens van het model als door interindividuele humane variatie. Over het algemeen wordt er voor in vitro-PBBK modellen een marge van 10 aangehouden waarin de modelvoorspellingen kunnen afwijken (Louisse et al. 2017).

Voor de beoordeling van borstvoedingsthee is het PBBK model voor estragol gebruikt om concentraties van estragol in vet te schatten. Aangenomen is dat deze concentraties relatieren aan de concentraties estragol die in de borstvoeding terecht kan komen. Het model is niet specifiek ontworpen om uitscheiding van estragol in moedermelk te simuleren. Door echter aan te nemen dat de concentratie estragol in melkvet in evenwicht is met de concentratie estragol lichaamsvet en dat moedermelk voor 4% uit vet bestaat, kan geschat worden hoeveel estragol er in de moedermelk aanwezig is.

Rekenvoorbeeld:

Bij een blootstelling van de moeder van 0,014 – 7,35 µg/kg lg (één kop borstvoedingsthee per dag) wordt berekend dat na 20 dagen een steady-state concentratie van 0,00016 – 0,083 nmol/g in het vetweefsel wordt bereikt.

Uitgaande van een melkconsumptie door de zuigeling van 800 mL melk met een vetpercentage van 4% is de vetinname uit moedermelk 32 gram vet per dag.

Voor de zuigeling resulteert dit vervolgens in een blootstelling aan estragol van $32 \text{ g} * 0,00016 \text{ nmol/g} = 0,005 \text{ nmol}$ tot $32 \text{ g} * 0,083 \text{ nmol/g} = 2,66 \text{ nmol}$ estragol per dag.

Omgerekend naar µg (MW estragol: 148,2 g/mol) komt dat neer op een blootstelling aan 0,0007 – 0,39 µg estragol per dag.

Voor een zuigeling van 4 kg komt dit neer op een blootstelling van 0,00019 – 0,098 µg/kg lg per dag.

Validatie

Omdat er geen literatuurgegevens beschikbaar zijn voor de uitscheiding van estragol naar melk, kunnen de modelvoorspellingen niet direct gevalideerd worden aan de hand van literatuurgegevens. Vergelijking van de voorspellingen voor estragol met de verwante stof *trans*-anethol (Hausner et al., 2008) laat zien dat de voorspelde melkuitscheiding voor estragol in dezelfde orde van grootte ligt als de gemeten melkuitscheiding van *trans*-anethol: bij een blootstelling van 0,30 – 26,0 µg *trans*-anethol per kg lg per dag is de uitscheiding naar melk 0,0039 – 0,34 µg per dag. De modelvoorspellingen voor overdracht naar melk kunnen daarom als acceptabel gezien worden.

Referenties

European Medicines Agency (2016). Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and Simulation. Adopted by CHMP 13 December 2018. EMA/CHMP/458101/2016.

Louisse J, Beekmann K, Rietjens IMCM (2017). Use of Physiologically Based Kinetic Modeling-Based Reverse Dosimetry to Predict in Vivo Toxicity from in Vitro Data. *Chem Res Toxicol* 30:114–125. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00302

Punt A, Jeurissen SM, Boersma MG, Delatour T, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ, Rietjens IMCM (2010). Evaluation of human interindividual variation in bioactivation of estragole using physiologically based biokinetic modeling. *Toxicol Sci* 113:337–48. doi: 10.1093/toxsci/kfp272

Punt A, Paini A, Boersma MG, Freidig AP, Delatour T, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ, Rietjens IMCM (2009). Use of physiologically based biokinetic (PBBK) modeling to study estragole bioactivation and detoxification in humans as compared with male rats. *Toxicol Sci* 110:255–269. doi: 10.1093/toxsci/kfp102

Punt A, Paini A, Spenkeliink A, Scholz G, Schilter B, van Bladeren PJ, Rietjens IMCM (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* 29:659–668. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00493

Bijlage IV

Risicobeoordeling van stoffen in voedsel voor kinderen jonger dan 16 weken

Voor de risicobeoordeling van chemische stoffen wordt de blootstelling aan een stof gerelateerd aan een gezondheidkundige grenswaarde (Aanvaardbare Dagelijkse Inname [ADI], Tolereerbare Dagelijkse Inname [TDI], Acute Referentie Dosis [ARfD]). De gezondheidkundige grenswaarde is doorgaans afgeleid op basis van een Benchmark Dose (BMD, de dosis of concentratie van een stof die een vooraf bepaalde verandering van de responsratio van een schadelijk effect produceert) of van de No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL, de hoogste concentratie van een (toxische) stof waarbij er geen effect waarneembaar is voor het kritische eindpunt) uit een proefdierstudie, en met toepassing van een onzekerheidsfactor van 10 voor extrapolatie van dierexperimentele gegevens naar de mens, en een onzekerheidsfactor van 10 om de verschillen in gevoeligheid binnen de humane subpopulaties af te dekken. Het gebruik van de beide onzekerheidsfactoren (totale factor $10 \times 10 = 100$) wordt verondersteld de verschillen in gevoeligheid tussen proefdier en mens, en de verhoogde gevoeligheid van humane subpopulaties zoals kinderen afdoende af te dekken. Indien goede humane studies beschikbaar zijn kan een gezondheidkundige grenswaarde ook op basis van de NOAEL of (veelal) BMDL uit een humane studie worden afgeleid. Dan wordt enkel een onzekerheidsfactor voor interindividuele verschillen gehanteerd. Echter, het gebruik van de gezondheidkundige grenswaarden wordt niet geschikt geacht voor kinderen jonger dan 12 weken (FAO/WHO, 1978) of 16 weken (SCF, 1998). Het afkappunt van 16 weken was onder meer gebaseerd op de relatief grote fysiologische verschillen tussen veel orgaansystemen van kinderen jonger dan 16 weken en volwassenen, de verschillen in hun voedingspatroon en de constatering dat de standaard dierstudies die worden gebruikt om de toxiciteit van een stof te bepalen de kinderen tot 16 weken onvoldoende afdekken.

In 2017 heeft EFSA een leidraad gepubliceerd voor de risicobeoordeling van stoffen die aanwezig zijn in voedsel bestemd voor zuigelingen jonger dan 16 weken (EFSA, 2017). De leidraad geeft aan, onder meer met gebruik van een beslisboom, hoe de risicobeoordeling voor een stof in voedsel bedoeld voor zuigelingen jonger dan 16 weken kan worden benaderd. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd of het beschikbare datapakket voldoende is om een risicobeoordeling voor kinderen jonger dan 16 weken uit te kunnen voeren, of de gezondheidkundige grenswaarde van toepassing is voor kinderen jonger dan 16 weken en of een extra onzekerheidsfactor toegepast moet worden. Voor stoffen die niet bewust aan voedsel worden toegevoegd, zoals contaminanten, wordt door EFSA (2017) een specifieke risicobeoordeling noodzakelijk geacht. In de EFSA leidraad wordt de risicobeoordeling voor blootstelling aan stoffen via moedermelk niet behandeld. Echter, indien een blootstelling aan een stof via moedermelk geschat kan worden, dan kan de leidraad voor risicobeoordeling van zuigelingen ook hiervoor toegepast worden.

Stoffen die bewust aan voedsel worden toegevoegd mogen geen genotoxische eigenschappen hebben omdat deze mogelijk kanker of erfelijke veranderingen kunnen veroorzaken. Echter, ook stoffen die als contaminant in voedsel terechtkomen of bijvoorbeeld van nature in planten zitten (zoals estragol) kunnen genotoxisch zijn. Voor genotoxische stoffen worden geen gezondheidkundige grenswaarden afgeleid aangezien er voor deze stoffen verondersteld wordt dat er geen veilig niveau van blootstelling bestaat. In dierstudies wordt onderzocht bij welke doseringen van een genotoxische stof er een toename in kankerincidentie optreedt, en met behulp van statische modellen wordt

berekend welke dosering een 10% extra kankerrisico oplevert (BMDL₁₀)¹⁷. Voor genotoxische carcinogenen stelde het Wetenschappelijk Comité van EFSA in 2005: "Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat een MOE van 10.000 of hoger, als deze gebaseerd is op de BMDL₁₀ voor kanker uit een dierstudie, vanuit het oogpunt van de volksgezondheid weinig reden tot zorg geeft en als lage prioriteit kan worden beschouwd voor risicobeheersmaatregelen". De "margin of exposure" (MOE) is de ratio tussen de blootstelling aan een stof en de dosis van de stof waarbij een klein maar meetbaar nadelig effect wordt waargenomen. Het Wetenschappelijk Comité (EFSA, 2005) noch de EFSA leidraad uit 2017 geven aan of deze benadering ook van toepassing is voor risicobeoordeling van genotoxische stoffen voor kinderen jonger dan 16 weken.

De Environmental Protection Agency van de Verenigde Staten (U.S. EPA) heeft de gevoeligheid voor kanker ten gevolge van blootstelling in het vroege leven geëvalueerd door een review uit te voeren van wetenschappelijke publicaties over kankerincidenties in proefdierstudies na blootstelling in verschillende levensfasen: het vroege leven, tijdens het volwassen leven of gedurende beide periodes (U.S. EPA, 2005). Zowel studies met acute blootstelling als studies met herhaalde blootstelling laten zien dat blootstelling aan genotoxische stoffen in een vroege levensfase leidt tot een verhoogde kankerincidentie vergeleken met blootstelling in de volwassen levensfase. De U.S. EPA maakt daarom gebruik van leeftijdsafhankelijke onzekerheidsfactoren voor carcinogene stoffen met een genotoxisch werkingsmechanisme (U.S. EPA, 2008). Voor kinderen jonger dan 2 jaar wordt een additionele onzekerheidsfactor van 10 gehanteerd.

De European Chemicals Agency (ECHA) hanteert geen onzekerheidsfactor voor interindividuele verschillen voor het afleiden van een 'derived minimal effect level' (DMEL) wanneer deze gebaseerd is op proefdierstudies. De achterliggende gedachte hiervoor is dat het lineaire model dat wordt toegepast voor extrapolatie van hoge doses naar lage doses voldoende beschermend is en ook interindividuele verschillen afdekt. Wanneer een DMEL wordt gebaseerd op humane epidemiologische gegevens, wordt enkel een onzekerheidsfactor voor interindividuele verschillen toegepast indien de studie populatie niet representatief wordt geacht (ECHA, 2012).

Kinderen eten en drinken relatief meer dan volwassenen. Hun lichaam maakt een sterke groei door waardoor blijvende beschadigingen aan het DNA exponentieel kunnen toenemen in aantal. Ook zijn er belangrijke verschillen tussen zuigelingen, kinderen, en (jong) volwassenen op gebied van absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op kanker. Onderzoek van het RIVM, uitgevoerd in opdracht van de NVWA, laat zien dat dit sterk afhangt van de chemische stof (Luijten, 2014).

Uit bovenstaande blijkt dat er verschillende benaderingen zijn voor de risicobeoordeling van genotoxische stoffen voor kinderen jonger dan 16 weken. Het is binnen het kader van de Front Office opdracht niet mogelijk om deze kwestie uitvoerig vanuit verschillende invalshoeken te bekijken. Het is wenselijk dat de aanpak voor dergelijke risicobeoordelingen internationaal geharmoniseerd wordt, om te beginnen binnen de regulerende kaders in de Europese Unie, maar bij voorkeur ook met instanties buiten de EU.

Referenties

FAO/WHO, 1978; Evaluation of certain food additives. Twenty first report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Series No 617

¹⁷ BMDL₁₀: Het 95% laagste betrouwbaarheidsinterval van de geschatte dosis die een 10 % extra risico oplevert.

Scientific Committee on Food (SCF), 1998. Opinion of the Scientific Committee on Food on the applicability of the ADI (Acceptable Daily Intake) for food additives to infants (expressed on 17/09/1998).

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. The EFSA Journal (2005) 282, 1-31. Available online: www.efsa.europa.eu.

EFSA 2017. Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. The EFSA Journal (2017) 15, 4849. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4849

ECHA (European Chemicals Agency), 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health.

Luijten M, Hernández LG, Zwart EP, van steeg H, Bos PM, van Benthem J. 2014. Exposure to genotoxic carcinogens at young age: experimental studies to assess children's susceptibility to mutagenic effects of environmental chemicals. RIVM Report 2014-0008

U.S. Environmental Protection Agency. 2005. Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens. EPA/630/R-03/003F. Risk Assessment Forum, Washington, DC.

U.S. Environmental Protection Agency. 2008. Child-specific exposure factors handbook. 60/R/06/096F. National Center for Environmental Assessment, Washington, DC.