

BENZEEN

Sci Com Advies 21-2006: Gebruik van geldende norm voor benzeen in water voor het vastleggen van een actielimiet voor benzeen in frisdrank (dossier Sci Com 2006/18)



**Figuur 1.2.1. Structuur van benzeen;
C₆H₆, CAS nr. 71-43-2**

Voorkomen & Vorming

Benzeen wordt in de chemische industrie gebruikt voor de synthese van een uiteenlopend gamma van chemische producten zoals styreen/ethylbenzeen, cumeen/fenol, cyclohexaan, nitrobenzeen, chloorbenzeen, etc. Benzeen is eveneens aanwezig in superbenzine (om het octaangetal te verhogen) en komt bijgevolg voor in de uitlaatgassen van auto's. Vroeger werd benzeen zeer veel gebruikt als oplosmiddel (lijm, vernis, lak, ...), wat vandaag streng gereguleerd is vanwege het carcinogene potentieel van benzeen.

De meest voorkomende blootstelling aan benzeen is via inademing binnen de beroepscontext of in het milieu. Blootstelling langs orale weg (o.a. via drinkwater of levensmiddelen) is eveneens mogelijk, maar inademing is doorgaans een belangrijker blootstellingroute dan orale blootstelling.

Enkele van de gerapporteerde gehalten zijn (WHO, 2003):

- Lucht (t.g.v. bosbranden, olievervuiling, verkeersuitstoot, etc.): 5 tot 112 µg/m³
- Sigarettenrook: 0,01 – 0,5 mg/sigaret
- Water (industriële effluënten): 0,03-3 µg/l
- Levensmiddelen (van nature, migratie uit verpakking, contaminatie via het milieu): eieren (500-1900 µg/kg), rum (120 µg/kg), bestraald rundvlees (19 µg/kg), verhit of ingeblikt rundvlees (2 µg/kg), en tevens gedetecteerd in schelvis, kaas, cayennepeper, ananas en zwarte aalbessen.

De FDA analyseerde in een 5 jaar durende studie de concentratie aan vluchtige organische stoffen in levensmiddelen. Benzeen werd haast in alle levensmiddelen gedetecteerd, incl. in groenten en fruit aan gehalten die variëren van 1-190 µg/kg (Fleming-Jones & Smith, 2003).

In de jaren '90 werd in een studie aangetoond dat benzeen ook *in situ* gevormd kan worden in frisdranken door reactie van ascorbinezuur met natrium- of kaliumbenzoaat. De reactie zou radicalair zijn en o.m. beïnvloed wordt door de pH, de temperatuur, UV licht en de aanwezigheid van bepaalde metaalionen die als katalysator optreden (onder meer Cu²⁺ en Fe³⁺). Benzoëzuur (E210) en de zouten (benzoaten, E211-E213) worden aan sommige eetwaren en dranken toegevoegd als bewaarmiddelen om microbiologisch bederf tegen te gaan. Benzoëzuur is een natuurlijk voorkomende verbinding in een aantal fruitsoorten (blauwe bosbessen, veenbessen, pruimen...). Idem voor ascorbinezuur (vitamine C) (E300) dat in heel wat levensmiddelen voorkomt en vaak aan voedsel en drank wordt toegevoegd als vitaminesupplement. Andere bronnen van benzeenverontreiniging van frisdrank mogen niet bij voorbaat worden uitgesloten, zoals bv. de aanwezigheid van benzeensporen in bepaalde aroma's (met name als onzuiverheid in het extractiemiddel). De synthese van benzoëzuur die door middel van oxidatie van toluen (een vaak met benzeen verontreinigde grondstof) kan gebeuren, zou eventueel aanleiding kunnen geven tot de aanmaak van onzuiver benzoëzuur (WHO, 2009; BfR, 2006; FAVV, 2006; Health Canada, 2006).

Poucke *et al.* (2008) rapporteerden de resultaten van 134 stalen commerciële frisdranken die door het FAVV op de markt genomen werden. De meerderheid van de stalen (47%) bevatte sporen van benzeen (< LOQ = 0,3 µg/l), 10 stalen hadden een gehalte boven de EU drinkwaterlimiet van 1 µg/l en 1 staal bevatte een concentratie van 10,98 µg/l.

Toxiciteit

Benzeen wordt via alle wegen van blootstelling gemakkelijk geabsorbeerd, en wordt snel verspreid in het lichaam. Het wordt gemetaboliseerd in verschillende organen, waaronder de lever en het beenmerg, en de toxiciteit wordt toegeschreven aan de metabolieten. De metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine na conjugatie reacties. Benzeen wordt ook aldus uitgescheiden. Significante verschillen in metabole capaciteit werden gemeld voor verschillende soorten knaagdieren alsook voor verschillende stammen van dezelfde soort.

De acute toxiciteit van benzeen is laag: de orale LD₅₀ voor ratten en muizen is 1-10 g/kg lg en de 2,8u LC₅₀ is 15-60 g/m³ (WHO, 2003).

Bij de mens kan acute blootstelling aan hoge concentraties van benzeendampen een depressie

van het centrale zenuwstelsel veroorzaken en inademing van benzeen aan een concentratie van 65 mg/l gedurende een paar minuten kan dodelijk zijn. Inademing van benzeen kan leiden tot oedeem en pulmonale bloedingen.

Bij dieren en mensen zijn het beenmerg en het hematopoietische systeem de doelorganen na herhaalde blootstelling aan benzeen.

Benzeen is *in vitro* niet mutageen in standaard bacteriële testen, maar positieve resultaten werden waargenomen in sommige testen op zoogdiercelculturen en in testen voor chromosoomafwijkingen. Bij werknemers die werden blootgesteld aan hoge benzeenconcentraties, werden in de perifere bloedcellen chromosomale afwijkingen waargenomen op het niveau van structuur en aantal. In dierproeven was benzeen mutageen in somatische cellen, terwijl de resultaten voor kiemcellen niet overtuigend waren. Aangezien benzeen de geslachtsklieren kan bereiken en aangezien er bewijzen zijn van een clastogeen effect op spermatogonia, dient benzeen te worden beschouwd als mutageen voor kiemcellen. Benzeen wordt volgens Richtlijn 67/548/EEG¹ geclassificeerd als Muta. Cat.2; R46.

Benzeen is kankerverwekkend voor de mens (Carc. Cat. 1; R45). Verschillende cohortstudies hebben een verhoogde incidentie van acute myeloïde leukemie en vermoedelijk van chronische lymfatische leukemie aangetoond bij arbeiders die blootgesteld waren aan benzeen (WHO, 2003; CSTE, 2003). Bij knaagdieren veroorzaakte benzeen na orale blootstelling gezwellen op meerdere locaties. Na blootstelling via inademing, bleken muizen lymfoïde neoplasmata en ratten carcinomen op verschillende plaatsen te hebben.

Beperkingen in epidemiologische studies en m.b.t. gegevens over menselijke studies laten niet toe conclusies te trekken over de effecten van benzeen op de vruchtbaarheid en de voortplanting. In recente studies bij werknemers in de petrochemie werden een daling van het gemiddeld gewicht bij de geboorte en menstruele stoornissen in verband gebracht met de blootstelling aan benzeen.

De bepaling van een veilig blootstellingsniveau is op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk (CSTE, 2003).

Op basis van tweejarige carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werd een TDI van 0,36 µg/kg lg per dag bepaald (de laagste LOAEL bedraagt 25 mg/kg lg/d voor een blootstelling van 5 d/week bij de muis → LOAEL van 18 mg/kg lg/d voor een blootstelling van 7 d/week, onzekerheidsfactor van 5000 + bijkomende factor van 10 voor het feit van een benzeenblootstelling via verschillende routes) voor de inname van benzeen via levensmiddelen en dranken (Health Canada, 2006).

De U.S. EPA (2003) stelde een referentiedosis voor chronische orale blootstelling van 4 µg/kg lg per dag voor op basis van een BMD modellering van de resultaten uit een epidemiologische studie waarbij personen op de werkvloer blootgesteld werden aan benzeen via inhalatie. De BMDL van 1,2 mg/kg lg per dag werd bekomen via een route-tot-route extrapolatie van de 'absolute lymphocyte count' (ALC) data uit de studie. Voor chronische blootstelling via inademen werd een referentiedosis van 30 µg/m³ bekomen. De grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling in Europa is 1 ppm (3,25 mg/m³) (CSTE, 2003). Echter, er zouden op het vlak van opname en weefsel distributie significante verschillen waargenomen worden tussen orale blootstelling en blootstelling via inhalatie (Smith *et al.*, 2010)

Smith *et al.* (2010) modelleerden een BMDL₁₀ van 17,56 mg/kg lg per dag op basis van carcinomen aan de Zymbal klier bij ratten. Dit orgaan blijkt in dierproeven de enige gemeenschappelijke plaats voor tumoren te zijn bij ratten en muizen, en bij beide geslachten. Ofschoon de Zymbal klier een knaagdierspecifiek orgaan is, zou er een metabolische gelijkenis zijn met het menselijk beenmerg. (Voor de berekening van een MOE werd de BMDL₁₀ vermenigvuldigd met 5/7 omdat de BMDL₁₀ afgeleid is van een studie met sondevoeding gedurende 5 dagen/week; zie verder.)

Blootstellingschatting

De totale blootstelling aan benzeen kan aanzienlijk variëren, maar is veelal gesitueerd rond enkele 100 µg/persoon per dag (CSTE, 2003). Blootstelling via de lucht zou hierbij de grootste bijdrage leveren (96 à 99%), terwijl de blootstelling via drinkwater en levensmiddelen in vergelijking

¹ Richtlijn 2001/59/EG van de Commissie van 6 augustus 2001 tot achtentwintigste aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen

verwaarloosbaar is. (De vorming in frisdranken werd hierbij niet in beschouwing genomen.) Voor niet-rokers, wordt een gemiddelde dagelijkse inname van 200-450 µg/dag geschat. De geraamde bijdrage van voedsel is 180 µg/dag, maar gezien de informatie over benzeengehalten in levensmiddelen zeer schaars is, moet dit gehalte enkel als een richtwaarde worden beschouwd. Voor rokers kan de inname een factor 2 à 6 hoger liggen (WHO, 2003). De grote variatie in de gerapporteerde benzeengehaltes in levensmiddelen, bemoeilijkt de blootstellingsschatting. Uitgedrukt per kg lg, worden onder meer innames tussen 0,02 en 4,2 µg/kg lg per dag (Health Canada, 2003) en tussen 3 en 50 ng/kg lg per dag (0,2 – 3,1 µg/dag) (HEXPOC, 2005 geciteerd door Smith *et al.*, 2010 en WHO, 2009) vermeld.

Risicokarakterisatie

Richtwaarden die overeenkomen met een levenslang restrisico op kanker van 10^{-4} , 10^{-5} en 10^{-6} zijn respectievelijk 100, 10 en 1 µg/l (WHO, 2003).

Tabel 1.2.1. MOE waarden voor benzeen

BMDL ₁₀ (mg/kg lg/dag)	Inname (µg/kg lg/dag)	MOE	Opmerkingen	Ref.
17,56 x 5/7	0,008	2×10^6	Blootstelling via drank	Smith <i>et al.</i> (2010)
	0,003	6×10^6	Lage blootstelling via voeding	
	0,050	4×10^5	Hoge blootstelling via voeding	
1,2	0,006-0,109	200.000 – 11.000	Gemiddelde blootstelling	Zie advies
	0,017-0,216	70.600 – 5.600	Hoge blootstelling	

Richtlijnen / Limieten

Koninklijk besluit van 14 januari 2002 betreffende de kwaliteit van voor menselijke consumptie bestemd water dat in voedingsmiddeleninrichtingen verpakt wordt of dat voor de fabricage en/of het in de handel brengen van voedingsmiddelen wordt gebruikt. norm van 1 µg/kg voor benzeen in water.

(De "National Primary Drinking Water Regulations" uitgevaardigd door de EPA in 1987, leggen voor benzeenverontreiniging in drinkwater een maximumwaarde vast van 5 µg/kg (ATSDR, 2001).)

Mitigatie

De internationale raad van verenigingen van drankproducenten bracht m.b.t. de reductie van benzeen in frisdranken een hulpdocument uit waarin o.m. volgende factoren vermeld worden (ICBA, 2006):

- Ingrediënten, zoals zoetstoffen (suiker, fructoserijk graan of zetmeelsiroop) of natrium poly-(of hexameta-) fosfaat, kunnen de benzeenvorming reduceren.
- Zoetstoffen zouden de reactie vertragen (dit lijkt het meest merkbaar te zijn in dieetdranken). Echter, hoe langer de bewaring, des te groter het potentieel voor benzeenvorming indien de precursors aanwezig zijn.
- Toevoeging van calcium dinatrium ethyleendiamenetetraacetaat (EDTA) zou de reactie inhiberen, waarschijnlijk door de metaalionen, die als katalysatoren kunnen fungeren van de benzeenvorming, te binden. Dit effect kan lager zijn in producten die calcium of andere mineralen bevatten -in het bijzonder wanneer deze als smaakversterkers worden gebruikt- gezien deze kunnen interfereren.

Opmerkingen

De aanwezigheid van benzeen in zoveel levensmiddelen weerspiegelt het alomtegenwoordige karakter van benzeen in onze industriële omgeving. Bijvoorbeeld, de rook die gemiddeld geïnhaleerd wordt via een sigaret bevat ongeveer 40 µg benzeen, en tijdens het autorijden of het wandelen in de stad kan men blootgesteld worden aan 20 à 30 µg benzeen per uur. Benzeen is als milieucontaminant relevanter dan als procescontaminant.

(*) FOD Volksgezondheid, RT-project nr. 08/2 BENZENE, Benzeen in voedingsmiddelen: gehalte van benzeen in levensmiddelen op de Belgische markt + blootstellingsschatting + oorsprong van benzeen in levensmiddelen + reductie

Referenties

ATSDR (2001) Case studies in environmental medicine: Benzene toxicity. US Department of Health and Human Services: Agency for Toxic substances and disease Registry, Division of Toxicology and Environmental Medicine, USA.

http://www.atsdr.cdc.gov/csem/benzene/standards_regulations.html

BfR (2006) Indications of the possible formation of benzene from benzoic acid in foods. (Expert opinion No. 013/2006)

http://www.bfr.bund.de/cm/245/indications_of_the_possible_formation_of_benzene_from_benzoic_acid_in_foods.pdf

CSTEE (2003a) Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Opinion on the results of the Risk Assessment of benzene - Human Health part (CAS N°: 71-43-2 EINECS N°: 200-753-7). Carried out in the framework of Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances. Adopted during the 40th plenary meeting of 12-13 November 2003.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out207_en.pdf

CSTEE (2003b) Opinion on the results of the Risk Assessment of benzene - Environmental part (CAS N°: 71-43-2; EINECS N°: 200-753-7) carried out in the framework of Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of existing substances (Opinion expressed at the 36th plenary meeting, Brussels, 6 February 2003).

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out177_en.pdf

Fleming-Jones M.E. & Smith R. (2003) Volatile Organic Compounds in Foods: A five year study. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 51, 8120-8127.

Health Canada (2006) Health Risk assessment – Benzene in beverages. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers-eng.php

IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyon, 1987:120-122 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl.7).

ICBA, International Council of Beverages associations (2006) Guidance document to mitigate the potential for benzene formation in beverages. <http://www.icba-net.org/linkdocs/ICBA-Benzene-Guidance.pdf>

Poucke C., Detavernier C., Van Bocxlaer J., Vermeylen R. & Van Peteghem C. (2008) Monitoring the benzene contents in soft drinks using headspace gas chromatography-mass spectrometry: A survey of the situation on the Belgian market *J. Agric. Food Chem.* 56, 4504–4510

Smith B., Cadby P., DiNovi, M. & Setzer W. (2010) Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. Example: Benzene (CAS No. 71-43-2). *Food and Chemical Toxicology* 48, S49-S56.

U.S. EPA (2003) United States Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) - Benzene (CASRN 71-43-2). <http://www.epa.gov/iris/subst/0276.htm>

WHO (2009) Joint FAO/WHO Food Standards Programme – Codex Committee on contaminants in food. Third session Rotterdam, The Netherlands, 23-27 March 2009. Discussion paper on benzene in soft drinks. ftp://ftp.fao.org/codex/cccf3/cf03_10e.pdf

WHO (2003) Benzene in drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality (WHO/SDE/WSH/03.04/24). http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/benzene.pdf