

SNELADVIES 11-2016

Betreft:

**Voorstel van actielimiet voor
waterstofcyanide in bittere en zoete
abrikozenpitten**

(SciCom Nr.2016/14)

Sneladvies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 17 juni 2016

Sleutelwoorden: waterstofcyanide, abrikozenpitten, actielimiet

Key terms: hydrogen cyanide, apricots kernels, action level

Inhoud

Samenvatting	4
Summary	5
1. Referentietermen	7
1.1. Vraagstelling	7
1.2. Methodologie	7
2. Definities & Afkortingen.....	7
3. Inleiding.....	8
4. Risicobeoordeling.....	8
4.1. Gevaaridentificatie.....	8
4.1.1. Cyanogene glycosiden	8
4.1.2. Amygdaline en de vorming van waterstofcyanide	9
4.1.3. Fysico-chemische eigenschappen van waterstofcyanide	10
4.1.4. Analysemethode.....	10
4.1.5. Toxiciteit	11
4.1.6. Bestaande maximumgehalten.....	12
4.1.7. Geclaimde anti-carcinogene effecten van amygdaline	12
4.2. Gevaarkarakterisering.....	13
4.2.1. Vaststelling van een acute referentiedosis	13
4.2.2. Opstellen van een chronische referentiedosis	13
4.3. Blootstellingschatting	13
4.3.1. Consumptie gegevens	13
4.3.2. Voorkomen.....	14
4.3.3. Effecten van de behandelingen	16
4.3.4. Blootstellingsschatting	17
4.4. Risicokarakterisering.....	17
5. Voorstellen van een maximumlimiet voor waterstofcyanide in abrikozenpitten.....	18
5.1. Verschillende scenario's.....	18
5.1.1. Voorstel gebaseerd op bestaande maximumgehalten.....	18
5.1.2. Voorstel op basis van de aanbevolen maximale hoeveelheid.....	20
5.1.3. Voorstel om geen abrikozenpitten te consumeren.....	20
5.2. Actielimiet.....	21
6. Onzekerheden	21
7. Conclusies.....	21
8. Aanbevelingen.....	22
Referenties.....	24
Leden van het Wetenschappelijk Comité	26
Belangenconflict.....	26
Dankbetuiging	26
Samenstelling van de werkgroep	27
Wettelijk kader.....	27
Disclaimer.....	27

Tabellen

Tabel 1. Fysico-chemische eigenschappen van zuiver waterstofcyanide	10
Tabel 2. Voorbeeld van analysemethode van totaal HCN in cyanogenische planten en levensmiddelen (Bron: FAO/WHO, 2012)	10
Tabel 3. Cyanidegehalte in abrikozenpitten die wordt gemeld in de literatuur, de gebruikte methodologie, de eigenschappen van de pitten en het gemiddeld gewicht van een pit (Bron: EFSA, 2016)	16
Tabel 4. Berekening van de blootstelling aan waterstofcyanide (HCN) en van het % van de ARfD voor een volwassene van 70 kg via de consumptie van abrikozenpitten met een maximumgehalte aan HCN van 5 mg/kg (scenario 1), 35 mg/kg (scenario 2) of 50 mg/kg (scenario 3).....	19

Tabel 5. Berekening van de blootstelling aan waterstofcyanide (HCN) en van het % van de ARfD voor een kind van 15 kg via de consumptie van abrikozenpitten met een maximumgehalte aan (HCN) van 5 mg/kg (scenario 1), 35 mg/kg (scenario 2) of 50 mg/kg (scenario 3)	19
Tabel 6. Berekening van het gehalte aan waterstofcyanide (HCN) in abrikozenpitten voor een aanbevolen maximale consumptie	20

Figuren

Figuur 1. Vorming van waterstofcyanide op basis van amygdaline en prunasine (Bron: EFSA, 2016)	9
--	---

Samenvatting

Context & Vraagstelling

Bittere abrikozenpitten (*Prunus armeniaca*) zijn populair geworden bij een kleine groep consumenten die geloof hechten aan veronderstelde profylactische en therapeutische effecten op kanker.

Amygdaline (cyanogeen glycoside) aanwezig in abrikozenpitten, wordt na inname voornamelijk gemetaboliseerd tot cyanide. In de literatuur zijn gevallen bekend van cyanidevergiftiging na inname van abrikozenpitten.

EFSA (2016) heeft een acute referentiedosis (acute reference dose - ARfD) van 20 µg equivalent waterstofcyanide/kg lichaamsgewicht (lg) vastgesteld. De blootstellingsschattingen die werden uitgevoerd overschrijden de acute referentiedosis. De maximale hoeveelheden abrikozenpitten die volgens de berekeningen van EFSA mogen worden geconsumeerd zonder de acute referentiedosis te overschrijden, bedragen 0,06 g voor peuters en 0,37 g voor volwassenen.

Aan het Wetenschappelijk Comité wordt gevraagd om een actielimiet voor te stellen voor waterstofcyanide in bittere en zoete abrikozenpitten.

Methodologie

Dit advies is gebaseerd op expertopinions en beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

Resultaten

De gehalten aan waterstofcyanide afkomstig van abrikozenpitten varieert sterk. EFSA rapporteert concentraties tot 3.800 mg/kg. Er zijn geen betrouwbare gegevens over de consumptie van bittere en zoete abrikozenpitten beschikbaar. Bijgevolg is een adequate risicoberekening niet mogelijk. Op basis van aanbevelingen voor consumenten op bepaalde websites, die claimen dat de abrikozenpitten de gezondheid bevorderen, wordt verwacht dat minstens 10 pitten per dag (5 g/dag) per persoon kunnen geconsumeerd worden, en dat dit zelfs kan oplopen tot 80 abrikozenpitten per dag (40 g/dag). Aangezien er op deze websites geen enkele specifieke aanbeveling met betrekking tot de consumptie voor kinderen wordt vermeld, wordt verondersteld dat kinderen gelijkaardige hoeveelheden abrikozenpitten zouden kunnen consumeren.

Op basis van een consumptiewaarde van 80 abrikozenpitten per dag (40 g/dag) en uitgaande van een gemiddeld gewicht van een abrikozenpit van 0,5 g, is het mogelijk om de maximale concentratie aan waterstofcyanide te berekenen die abrikozenpitten mogen bevatten opdat de blootstelling de ARfD (20 µg/kg lg) niet overschrijdt. Het maximumgehalte aan waterstofcyanide dat niet mag worden overschreden in abrikozenpitten en afgeleide producten wordt geschat op 7,5 mg/kg voor kinderen en 35 mg/kg voor volwassenen.

Conclusies

Door de afwezigheid van reële consumptiedata, stelt het Wetenschappelijk Comité op basis van de uitzonderlijke - geschatte - consumptie van 80 abrikozenpitten per dag bij kinderen (worst case scenario) een voorlopige actielimiet van 7,5 mg/kg waterstofcyanide voor in bittere en zoete abrikozenpitten, alsook in de daarvan afgeleide producten. Deze actielimiet is gebaseerd op het acute risico van waterstofcyanide.

Het Wetenschappelijk Comité beveelt aan om geen abrikozenpitten of afgeleide producten te consumeren.

Bovendien is het Comité van mening dat bijkomende gegevens nodig zijn over de concentraties aan cyanogene glycosiden in abrikozenpitten en daarvan afgeleide producten en de consumptie van deze producten om een risico evaluatie uit te voeren.

Summary

Rapid advice 11-2016 of the Scientific Committee of the FASFC on the fixation of an action level for hydrocyanic acid in bitter and sweet apricot kernels

Background & Terms of reference

The bitter apricot kernels (*Prunus armeniaca*) have become popular among a small group of consumers who believe in the supposed prophylactic and therapeutic effects of bitter apricot kernels against cancer.

The amygdalin (cyanogenic glycoside) contained in apricot kernels, is primarily metabolized to cyanide when ingested. Cases of poisoning with cyanide after ingesting apricot kernels have been reported in the literature.

EFSA (2016) has an acute reference dose (acute reference dose - ARfD) of 20 µg equivalent hydrogen cyanide/kg body weight (bw) established. The exposure estimates made exceed the acute reference dose. The maximum quantities of apricot kernel, calculated by EFSA, which can be consumed without exceeding the acute reference dose is 0.06 g for infants and 0.37 g for adults.

The Scientific Committee has been requested to set an action level for hydrogen cyanide in bitter and sweet apricot kernels.

Methodology

This advice is based on expert opinion and data available in the scientific literature.

Results

The contents of hydrogen cyanide from the apricot kernels vary widely. EFSA reported concentrations ranging up to 3.800 mg/kg. There are no reliable consumption data for bitter and sweet apricot kernels. Therefore, adequate risk calculation is not possible. Based on the advice given to consumers through websites which claimed that apricot kernels promote health, consumption of at least 10 apricot kernels a day is expected with consumption up to 80 apricot kernels a day (40 g/day). Since no specific recommendations have been found for children on those websites, it is assumed that children might consume similar numbers apricot kernels.

On the basis of this consumption value of 80 apricot kernels per day (40 g/day), and assuming an average weight of an apricot of 0.5 g, it is possible to calculate the maximum concentration of hydrogen cyanide which may contain apricot kernels so that the exposure would not exceed the ARfD (20 µg/kg bw). The maximum level of hydrogen cyanide which may not be exceeded in apricot kernels and derivatives products is estimated to be 7.5 mg/kg for children and 35 mg/kg for adults.

Conclusions

In absence of actual consumption data, the Scientific Committee has estimated on basis of an - estimated - exceptional consumption of 80 apricot kernels per day by children (worst case scenario),

a provisional action level of 7.5 mg/kg of hydrogen cyanide in bitter and sweet apricot kernels, as well as in derivatives products. This action level is based on the acute risk of hydrogen cyanide.

The Scientific Committee recommends to avoid consumption of apricot kernels and derived products.

Furthermore, it believes that additional data on the concentration levels of cyanogenic glycosides in apricot kernels and derived products as on their consumption are needed for risk assessment.

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

Wat zijn de toe te passen actielimieten (in het kader van de uit de handel name en de terugroeping) bij het verkrijgen van het analyseresultaat betreffende het gehalte aan waterstofcyanide in zoete en bittere abrikozenpitten?

1.2. Methodologie

Dit advies is gebaseerd op expertopinions en de beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

2. Definities & Afkortingen

Benchmark Dose lower limit (BMDL): De “benchmark dosis” (BMD) is een gestandaardiseerd referentiepunt dat via mathematische modellering verkregen is vanuit gegevens afkomstig uit dierproeven of (klinische of epidemiologische) humane studies. De BMD raamt de dosis die een lage, maar meetbare respons induceert (over het algemeen 1 tot 10% van de incidentie t.o.v. de controle). De “benchmark dose low level” of BMDL geeft de ondergrens weer van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de BMD (EFSA, 2005).

Acute referentiedosis – Acute reference dose (ArfD): de hoeveelheid van een bepaalde verbinding, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die gedurende een korte tijd, veelal een tijdspanne van één dag, kan opgenomen worden zonder dat hierdoor gezondheidsproblemen ontstaan (vb. typisch gebruikt om het risico van residuen van pesticiden in fruit en groenten te evalueren, in het geval waar overschrijding van de maximale residulimiet (MRL) is vastgesteld in een bepaald stuk fruit of groente) (SciCom, 2005).

Voorlopig maximale tolereerbare dagelijkse inname - Provisional maximum tolerable daily intake (PMTDI): de tolereerbare dagelijkse inname wordt gedefinieerd als de inname van een bepaalde verbinding, uitgedrukt per kilogram lichaamsgewicht, die gedurende een volledige levensduur dagelijks kan ingenomen worden, zonder dat hierdoor gezondheidsproblemen ontstaan; typisch gebruikt voor contaminanten (SciCom, 2005).

Het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect - No Observable Adverse Effect Level (NOAEL): het dagelijks blootstellingsniveau bijvoorbeeld uitgedrukt in $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht per dag, waarbij verondersteld wordt dat er geen negatief effect op de gezondheid wordt geïnduceerd. Dit niveau is bekomen op basis van experimenteel onderzoek bij dieren (SciCom, 2005).

Overwegende de elektronische consultatie van de leden van de werkgroep, de besprekingen tijdens de plenaire zitting van het Wetenschappelijk Comité van 17 juni 2016 en de definitieve elektronische goedkeuring van het ontwerpadvies door de leden van het Wetenschappelijk Comité van 22 juni 2015,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend sneladvies:

3. Inleiding

Bittere abrikozenpitten (*Prunus armeniaca*) zijn bij een kleine groep mensen populair geworden daar zij geloven dat amygdaline (cyanogene glycoside) dat in abrikozenpitten zit, wordt vooral gemetaboliseerd tot giftig cyanide (anionische vorm CN⁻ van waterstofcyanide –HCN), in kankercellen. Deze personen achten geloof aan de veronderstelde profylactische en therapeutische effecten van bittere abrikozenpitten op kanker (Abraham *et al.*, 2016).

EFSA heeft op 27 april 2016 een advies gepubliceerd over het acute risico van de aanwezigheid van cyanogene glycosiden in rauwe abrikozenpitten en afgeleide producten. Volgens de conclusies van dit advies overschrijden de uitgevoerde blootstellingschattingen de acute referentiedosis. De maximale hoeveelheden abrikozenpitten die volgens de berekeningen van EFSA mogen worden geconsumeerd zonder de acute referentiedosis te overschrijden, bedragen 0,06 g voor peuters en 0,37 g voor volwassenen.

Gevallen van vergiftiging met dodelijke afloop na inname van abrikozenpitten zijn gemeld (Akyildiz *et al.*, 2010; Akhgari *et al.*, 2016; Ünal *et al.*, 2016; Suchard *et al.*, 1998).

Gezien deze feiten wenst het FAVV de vastlegging van Europese normen niet af te wachten en zicht zit maatregelen te nemen in geval van aanwezigheid van verhoogde gehalten aan waterstofcyanide in deze producten.

In een sneladvies procedure wordt gevraagd dat het Wetenschappelijk Comité zich zou uitspreken over een toe te passen actielimiet om bittere en zoete abrikozenpitten alsook de afgeleide producten, te kunnen terugtrekken of terugroepen indien nodig.

Een sneladvies is verantwoord gezien de potentiële ernst van het gevaar en het hoge risico dat de pitten kunnen inhouden.

4. Risicobeoordeling

4.1. Gevaaridentificatie

4.1.1. Cyanogene glycosiden

Cyanogene glycosiden zijn secundaire metabolieten van planten die aanwezig zijn in meer dan 2500 soorten, waarvan 26 soorten die van economisch belang zijn voor de landbouw (Abraham *et al.*, 2016; Bolarinwa *et al.*, 2014). Amygdaline kan worden teruggevonden in de familie van Caprifoliaceae, Mimosaceae, Oleaceae en Rosaceae; linamarine en lotaustraline worden gevonden in Compositae, Euphorbiaceae, Linaceae en Leguminosae; prunasine wordt gevonden in Polypodiaceae en Rosaceae; dhurrine wordt teruggevonden in Poaceae (Bolarinwa *et al.*, 2014).

Cyanogene glycosiden spelen een belangrijke rol in de verdediging van planten tegen herbivoren omwille van hun bittere smaak en hun capaciteit om waterstofcyanide te genereren bij weefselbeschadiging (Zagrobely *et al.*, 2004; Bolarinwa *et al.*, 2014). Hoewel cyanogene glycosiden niet toxisch zijn op zich, worden ze toxisch wanneer de enzymen van planten (β -glucosidasen en α -hydroxynitrile lyasen) in contact komen met cyanogene glycosiden in planten door letsels aan de weefsels na malen of kauwen. Na inname door dieren of mensen kan waterstofcyanide spontaan worden gegenereerd door de actie van enzymen van de intestinale microflora in het maag-

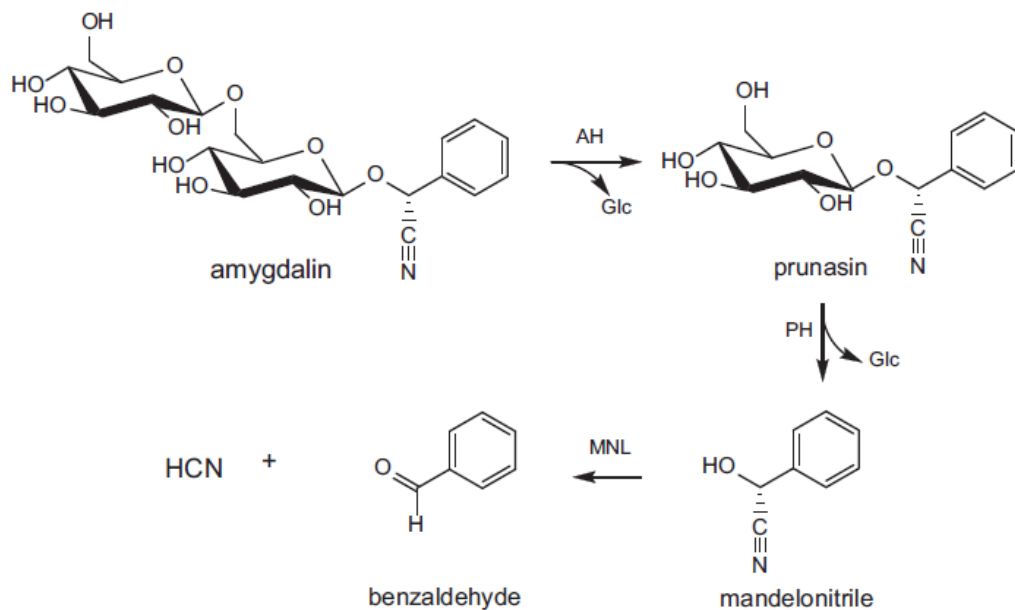
darmkanaal. Verschillende planten die bestemd zijn voor voeding bevatten hoge gehalten aan cyanogene glycosiden, waaronder maniok, limabonen, amandelen, sorghum, macadamianoten, abrikozenpitten, lijnzaad en witte klaver.

4.1.2. Amygdaline en de vorming van waterstofcyanide

Amygdaline (d-mandelonitrile- β -d-gentioside) is een cyanogeen glycoside dat aanwezig is in steenvruchten en graanvruchten, zoals appels, abrikozen, kersen, pruimen en perziken. Dit is een van de meest voorkomende cyanogene glycosiden. Amygdaline is dus het voornaamste cyanogene glycoside dat aanwezig is in abrikozenpitten.

De degradatie van amygdaline door bepaalde enzymen kan leiden tot de vorming van waterstofcyanide wanneer de pitten of noten worden geplet of gemalen. De enzymatische degradatie van amygdaline gebeurt in 3 stappen (figuur 1): de eerste stap impliceert de opsplitsing van amygdaline in prunasine en glucose door het enzym β -glucosidase amygdaline hydrolase. De tweede stap is de hydrolyse van prunasine in mandelonitrile en glucose door het enzym prunasine hydrolase en de derde stap is de hydrolyse en de afbraak van mandelonitrile in benzaldehyde en waterstofcyanide door mandelonitrile lyase (Bolarinwa *et al.*, 2014; EFSA, 2016).

Amygdaline en haar katabolische enzymen worden opgeslagen in afzonderlijke compartimenten in abrikozenpitten en worden met elkaar in contact gebracht door fysieke processen zoals kauwen of malen, waarbij waterstofcyanide (HCN) vrijkomt. De omzetting van mandelonitrile in benzaldehyde en HCN vindt spontaan plaats aan neutrale of alkaline pH's, maar is sneller bij aanwezigheid van het enzym mandelonitrile lyase (EFSA, 2016). Bij de volledige afbraak van 1 g amygdaline komt 59 mg HCN vrij (FAO/WHO, 2012). Omwille van zijn lage zuurtegraad, bestaat HCN in de vorm van niet-gedissocieerde zuurmengsel (HCN) en in gedissocieerde vorm (als cyanideanion⁻) in biologische vloeistoffen en dit wordt 'cyanide' genoemd (EFSA, 2016). De verhouding van elk van de twee vormen hangt af van de pH in de vloeistof. Amygdaline wordt ook gemetaboliseerd tot cyanide in het maag-darmstelsel door de darmflora.



AH: amygdalin hydrolase; PH: prunasin hydrolase; MNL: mandelonitrile lyase; Glc: glucose.

Figuur 1. Vorming van waterstofcyanide op basis van amygdaline en prunasine (Bron: EFSA, 2016)

4.1.3. Fysico-chemische eigenschappen van waterstofcyanide

Waterstofcyanide (CAS-nummer 74-90-8) met de chemische formule HCN, wordt ook cyaanwaterstof, formonitril, methaannitril of blauwzuur genoemd. De fysico-chemische eigenschappen van zuiver waterstofcyanide worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Fysico-chemische eigenschappen van zuiver waterstofcyanide

Fysieke toestand	Kleurloze vloeistof
Kookpunt	25,6°C
Smeltpunt	-14°C
Dichtheid	0,687 g/ml
Dampdruk bij 20°C	630 mmHg
Oplosbaarheid	Volledig oplosbaar in water en ethanol
Moleculair gewicht	27,03 g/mol
pKa	9,2 (zwak zuur)

4.1.4. Analysemethode

Analyse van waterstofcyanide in levensmiddelen omvat in het algemeen een extractiestap van cyanogene glycosiden, gevolgd door hydrolyse van cyanogene verbindingen in cyanide en het kwantificeren van cyanide door colorimetrie, spectrometrie of chromatografie (Tabel 2).

De hydrolyse van de cyanogene verbindingen in cyanide is een cruciale stap in de analyse van cyanide (EFSA, 2016). Het kan worden uitgevoerd door enzymatische afbraak of zure katalyse.

Een gestandaardiseerde methode wordt op Europees niveau erkend voor de bepaling van waterstofcyanide door HPLC in diervoeders (EN 16160: 2012, European Committee for Standardization, 2012). Deze methode omvat de enzymatische hydrolyse van cyanogene glycosiden, destillatie van cyanide, derivatisering en HPLC-bepaling van het cyanide-derivaat. De kwantificatielimiet (LOQ - limit of quantification) van deze methode bedraagt 2 mg HCN/kg.

Tabel 2. Voorbeeld van analysemethode van totaal HCN in cyanogenische planten en levensmiddelen (Bron: FAO/WHO, 2012)

Method	LOQ	Reference
Colorimetric methods		
Enzyme–picrate	1 mg/kg	Haque & Bradbury (2002)
Enzyme–picrate	0.1 mg/kg	Bradbury (2009)
Isonicotinic acid/barbituric acid	3 mg/kg	ESR (2010)
Other methods		
GLC/cyanogen chloride	69 µg/l	Curtis, Grayless & Fall (2002)
GLC/nitrogen–phosphorus detector	0.7 µg/l	Shibata et al. (2004)
HPLC/electrochemical detector	1 mg/kg	Chadha, Lawrence & Ratnayake (1995)

4.1.5. Toxiciteit

Toxicokinetiek

Cyanide wordt gemakkelijk geabsorbeerd door het organisme en bereikt in enkele minuten tijd maximumniveaus in het bloed. Het merendeel van de geabsorbeerde cyanide (ongeveer 80%) wordt gemetaboliseerd door de mitochondriale enzymen van de lever. Het ontgiftigingsniveau van cyanide bij de mens bedraagt ongeveer 1 µg/kg lichaamsgewicht (lg)/minuut. Acute vergiftiging doet zich voor wanneer de detoxificatie mechanismen overschreden zijn (Câmara *et al.*, 1998). Cyanide wordt verspreid in alle organen. De halveringstijd van cyanide in het bloed bedraagt gewoonlijk minder dan 1u. Er zijn geen uitgesproken verschillen tussen soorten wat de toxicokinetiek van cyanide betreft (EFSA, 2016).

Acute toxiciteit

Het absorptiepercentage speelt een belangrijk rol in de toxiciteit van cyanide (Abraham *et al.*, 2016). De voornaamste actiemodus via de welke cyanide haar toxiciteit uitoefent is de aantasting van de oxidatieve fosforylatie, een proces waarbij zuurstof wordt gebruikt voor de productie van essentiële cellulaire energiebronnen. Boven een bepaald gehalte aan cyanide in de weefsels remt cyanide het cytochrome-c oxydase a3 door competitieve binding af. Dit effect veroorzaakt een vermindering van het zuurstof gebruik, wat het substraat is van de normale cellulaire ademhaling door de weefsels en een verhoging van het anaerobe metabolisme, wat leidt tot een opbouw van melkzuur waardoor metabolische acidose ontstaat die uiteindelijk leidt tot het afsterven van de cel en een verstoring van vitale functies. Omwille van hun grote afhankelijkheid van het oxidatieve metabolisme, zijn het centrale zenuwstelsel en het hart bijzonder gevoelig voor cyanidevergiftiging (Abraham *et al.*, 2016; Guidotti, 2006).

Bij de mens kan cyanidevergiftiging symptomen veroorzaken zoals misselijkheid, koorts, onregelmatige ademhaling, hoofdpijn, slapeloosheid, dorst, lethargie, nervositeit, pijn aan spieren en gewrichten, ataxie, beven, val van de bloeddruk, verlies van bewustzijn, stuiptrekkingen en eventueel stikken en coma. In extreme gevallen kan cyanide levensbedreigend zijn.

Cyanide heeft een zeer hoge acute toxiciteit. Bij laboratoriumdieren ligt de letale dosis (LD)50 in de grootteorde van 2,13 tot 6 mg/kg lichaamsgewicht. De dodelijke dosis na orale consumptie bij de mens ligt in de grootteorde van 0,5-3,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De literatuur hanteert doorgaans een concentratie van 0,5 mg/L (bij benadering 20 micromol (µM)) cyanide in het bloed als toxiciteitsgrens bij de mens.

Er zijn gevallen bekend van vergiftiging door inname van amygdaline bereidingen en/of abrikozenpitten (Akyildiz *et al.*, 2010; Akhgari *et al.*, 2016; Ünal *et al.*, 2016; Suchard *et al.*, 1998). Bepaalde gevallen van vergiftiging hadden een dodelijke afloop. De consumptie van 20 abrikozenpitten of meer door volwassenen en 5 abrikozenpitten of meer door kinderen zou toxisch zijn (EFSA, 2016).

Er zijn aanwijzingen dat cyanide teratogeen kan zijn aan hoge dosissen (EFSA, 2016). Er werden tekenen van teratogeniciteit waargenomen bij nakomelingen van hamsters behandeld met amygdaline (> 250 mg/kg lichaamsgewicht overeenkomend met > 14,2 mg CN⁻/kg lichaamsgewicht) op dag 8 van de zwangerschap in één studie. Er werden verder ook tekenen van toxiciteit waargenomen bij zowel moeder ratten als bij hun gespeende nakomelingen na blootstelling aan 30 mg KCN/kg (12 mg CN⁻/kg).

Toxiciteit na herhaaldelijke blootstelling

De lange termijn blootstelling aan cyanide is verantwoordelijk voor tal van toxische effecten, zoals gewichtsverlies, leverschade, wijziging van de schildklierwerking en neuropathieën (Câmara *et al.*, 1998). Bij de rat werden chronische effecten gemeld bij een NOAEL van 0.36 mg cyanide/kg lg per dag. Bovendien hebben tal van experimentele studies en gevalsstudies op het terrein bij meerdere diersoorten aangetoond dat de blootstelling aan cyanide of cyanogene planten voortplantingsproblemen veroorzaken.

De consumptie van maniokwortels als basisvoeding in tropische regio's in Afrika werd geassocieerd met chronische neurologische aandoeningen (Abraham *et al.*, 2016).

Wetenschappers verschillen echter van mening over de mechanismen van de chronische effecten van cyanide (Abraham *et al.*, 2016).

4.1.6. Bestaande maximumgehalten

Maximum gehalten worden steeds uitgedrukt als equivalent waterstofcyanide ongeacht de vorm in het staal.

De aanwezigheid van HCN is gereguleerd door Verordening (EG) nr. 1334/2008 in aroma's en bepaalde voedsel ingrediënten met aromatiserende eigenschappen voor gebruik in levensmiddelen. Een maximumgehalte aan HCN van 50 mg/kg werd vastgelegd in nougat, marsepein en vervangingsmiddelen ervan of gelijkaardige producten, van 5 mg/kg in ingeblikte steenvruchten en van 35 mg/kg in alcoholische dranken. Verordening (EG) nr. 110/2008 stelt een maximumgehalte aan HCN van 7g/hL alcohol aan 100% volume vast in sterke dranken op basis van vruchtendraf en in sterke dranken op basis van steenvruchten.

Er zijn geen bepalingen op het niveau van de Europese Unie (EU) betreffende de aanwezigheid van HCN in (rauwe) abrikozenpitten.

De Commissie van de Codex Alimentarius heeft normen uitgewerkt en gepubliceerd voor zoete en bittere maniok, eetbaar meel van maniok en "gari" (ook geschreven als "garri" een product dat wordt verkregen uit maniokknollen). Deze normen (http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en) zijn de volgende:

- Zachte maniok (cassava) wordt beschreven als een rauw product dat minder dan 50 mg/kg "waterstofcyanide" bevat (op basis van het verse gewicht) (Norm Codex 238-2003, AMD.1-2005).
- de bittere maniokvariëteiten zijn de variëteiten die meer dan 50 mg/kg cyanide bevatten uitgedrukt in waterstofcyanide (op basis van het verse gewicht) (Norm Codex 300-2010) en die niet rauw kunnen worden geconsumeerd.
- eetbaar maniokmeel wordt gedefinieerd als een product dat eigen is aan de rechtstreekse menselijke consumptie en het totale gehalte aan "waterstofcyanide" in het meel mag de 10 mg/kg (Norm Codex 176-189) niet overschrijden.
- voor gari, een ander product dat bestemd is voor rechtstreekse menselijke consumptie, mag het totale gehalte aan "waterstofcyanide" de 2 mg/kg in de vorm van vrij waterstofcyanide niet overschrijden (Norm Codex 151-1989).

4.1.7. Geclaimde anti-carcinogene effecten van amygdaline

Rauwe abrikozenpitten of pitten die een hittebehandeling hebben ondergaan zouden anti-carcinogene effecten hebben. Er wordt verondersteld dat de kankercellen worden beschadigd door

het cyanide en het benzaldehyde die vrijkomen onder invloed van glycosidase dat aanwezig is in de kankercellen (Yamshanov *et al.*, 2016). De doeltreffendheid van amygdaline bij behandeling tegen tumoren *in vivo* is niet bewezen (Havlíková *et al.*, 2016). Hierbij wordt voorbij gegaan aan de beschreven vrijstelling van waterstofcyanide uit cyanogene glycosiden tijdens de spijsvertering (m. a. w. de cyanide komt niet plaatselijk vrij ter hoogte van de kanker cel, maar al vroeger). In de Verenigde Staten en in andere landen werden geneesmiddelen die amygdaline bevatten verboden omwille van het risico op cyanidevergiftiging (Yamshanov *et al.*, 2016).

4.2. Gevaarkarakterisering

4.2.1. Vaststelling van een acute referentiedosis

EFSA (2016) heeft een acute referentiedosis (acute reference dose - ARfD) van 20 µg equivalent waterstofcyanide/kg lichaamsgewicht (lg) vastgesteld op basis van een gemiddelde blootstelling van 0,105 mg/kg lichaamsgewicht bij vrouwen die bittere abrikozenpitten en maniok hebben geconsumeerd (dosis van 6.8 mg totaal cyanidegehalte dat overeenkomt met een niet-toxisch niveau van cyanide in het bloed van 20 µM). Hierbij werd gebruik gemaakt van een onzekerheidsfactor van 1,5 om rekening te houden met de interindividuele variabiliteit op toxicokinetisch vlak en van 3,16 rekening houdende met de toxicodynamische verschillen (EFSA, 2016).

De ARfD is 25 keer lager dan de letale orale dosis.

Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (FAO/WHO, 2012) heeft een ARfD van 90 µg equivalent waterstofcyanide /kg lg vastgesteld.

4.2.2. Opstellen van een chronische referentiedosis

Op basis van een BMDL van 1,9 mg/kg lg/dag (gebaseerd op een vermindering van het absolute gewicht van de bijbal in een 13 weken durende studie bij mannelijke F344-ratten die zijn blootgesteld aan natriumcyanide), heeft het JECFA (FAO/WHO, 2012) een PMTDI van 20 µg/kg lg opgesteld waarbij een onzekerheidsfactor van 100 werd toegepast.

4.3. Blootstellingschatting

4.3.1. Consumptie gegevens

EFSA (2016) heeft de databank Mintel Global New Products (GNPD) en websites geraadpleegd om informatie te verkrijgen over de beschikbaarheid van abrikozenpitten en van afgeleide producten op de Europese markt. Meerdere producten van rauwe abrikozenpitten die bestemd zijn voor menselijke consumptie werden geïdentificeerd. Deze producten bevatten volledige abrikozenpitten (met of zonder schil), boter van abrikozenpitten, poeder van abrikozenpit, capsules van gemalen abrikozenpitten, notenrepen van abrikozenpitten, capsules met abrikozenpitolie en koud geperste abrikozenpitolie.

Voedingssupplementen die amygdaline bevatten werden recent voorgesteld in bepaalde landen om te worden gebruikt als alternatieve kankerbehandeling (Havlíková *et al.*, 2016).

De databank van EFSA over de consumptie (EFSA comprehensive European Food Consumption database) bevat gegevens die afkomstig zijn van voedselconsumptiestudies die zijn uitgevoerd door de Lidstaten. Deze databank bevat slechts één gegevensbestand waarin melding wordt gemaakt van

de consumptie van 50 g (3,3 g/kg lg) abrikozenpitten door een kind (van 15 kg) afkomstig van een studie uitgevoerd in Bulgarije. Er wordt niet verduidelijkt of het gaat om bittere of zoete abrikozenpitten of indien de pitten werden behandeld vóór consumptie.

De omvang van de porties die worden vermeld door 11 websites die zijn onderzocht door EFSA (2016) en die de consumptie van rauwe abrikozenpitten aanbevelen varieert van 5 tot 10 pitten per dag voor de algemene bevolking. De omvang van de porties aanbevolen voor kankerpatiënten bedraagt 60 abrikozenpitten per dag.

De consumptie van abrikozenpitten is niet grondig bestudeerd, maar op meerdere websites kunnen aanbevelingen worden gevonden over het aantal te consumeren pitten. Hieronder worden enkele citaten weergegeven:

- "In de veronderstelling dat we een abrikozenpit gebruiken die rijk is aan amygdaline, is de "grove richtlijn" die veel mensen volgen eenvoudigweg - niet meer dan 5-6 pitten per uur. Op die manier lopen we geen groot gevaar ([Http://apricot-kernels.blogspot.be/2010/11/apricot-kernels-safe-dosage-practical.html](http://apricot-kernels.blogspot.be/2010/11/apricot-kernels-safe-dosage-practical.html))".
- "Hoeveel rauwe abrikozenpitten mag ik consumeren:? Om te beginnen, moeten de rauwe abrikozenpitten lang genoeg worden gekauwd en in de mond worden gehouden totdat ze vloeibaar worden. Eén of twee abrikozenpitten per uur is de hoeveelheid die u zou moeten consumeren wanneer kanker bij u werd vastgesteld. De beste resultaten worden verkregen bij mensen die om het uur 3-5 abrikozenpitten consumeren, maar u mag dit enkel doen met de goedkeuring en onder het toezicht van een gezondheidsprofessional. Indien u misselijkheid ondervindt, volstaat het om de abrikozenpitten in tweeën te snijden. Dit leidt tot de consumptie van 10-12 abrikozenpitten per dag. Het is ook een goed idee om iets te eten net voor de consumptie van de abrikozenpitten. Ons advies is om de rest van uw leven abrikozenpitten te eten, net zoals wij en tienduizenden mensen over de hele wereld dit doen (<http://www.myapricotseeds.com/faq.html#a1>)".
- "Het is belangrijk dat u niet het aantal pitten telt dat u in één dag consumeert, maar het aantal gram (+/- 40 gram per dag) ([Http://www.abrikozenpit.nl/](http://www.abrikozenpit.nl/))".

Met het oog op de voormelde aanbevelingen, moet worden voorzien dat een groep consumenten meerdere pitten (10 tot 80) per dag zou kunnen consumeren. Op deze websites werd geen enkele specifieke aanbeveling voor kinderen terug gevonden.

4.3.2. Voorkomen

EFSA (2016) geeft aan dat de hoeveelheid amygdaline en bijgevolg de hoeveelheid cyanide (die afkomstig is uit amygdaline) in abrikozenpitten sterk kan variëren. Cultivars van abrikozen met bittere pitten worden gerapporteerd als cultivars die aanzienlijk grotere amygdaline hoeveelheden bevatten dan zoete cultivars.

De gehalten aan cyanogene glycosiden in planten die worden gebruikt voor voeding en aroma's kunnen sterk variëren al naargelang het seizoen, de ligging, de cultivar en het type bodem, het klimaat, de leeftijd van de plant, enz. (EFSA, 2016; FAO/WHO, 2012).

De aanwezigheid van zeer hoge HCN-gehalten in abrikozenpitten (tussen 333 en 2545 mg/kg) werd meermaals gemeld via het Rapid Alert System Food and Feed (RASFF).

Volgens Holzbecher *et al.* (1984) varieert de concentratie aan cyanide in abrikozenpitten van 122 tot 4090 mg/kg met een gemiddelde concentratie van 2920 mg/kg.

Op basis van de resultaten die beschikbaar zijn in de literatuur, maakt EFSA (2016) gewag van een gemiddeld gewicht van 0,5 g voor een abrikozenpit en een cyanideconcentratie in bittere abrikozenpitten die varieert van 500 tot 3.800 mg/kg (tabel 3). De informatie die beschikbaar is over het cyanidegehalte was echter niet voldoende voor EFSA (2016) om de cyanidegehalten in zoete en bittere abrikozenpitten te bepalen. Omwille van het gebrek aan gegevens was het voor EFSA (2016) eveneens niet mogelijk om de producten die rauwe abrikozenpitten bevatten afzonderlijk te beoordelen van de producten die verwerkte abrikozenpitten bevatten (bijvoorbeeld gemalen pitten, pitten met of zonder schil).

Tabel 3. Cyanidegehalte in abrikozenpitten die wordt gemeld in de literatuur, de gebruikte methodologie, de eigenschappen van de pitten en het gemiddeld gewicht van een pit (Bron: EFSA, 2016)

Cultivar	Cyanide concentration (mg/g)			Methodology used to measure amygdalin or HCN in kernels	Kernels as analysed	Mean kernel weight (g)	References
	Mean	Min	Max				
Reported as bitter	–	2.7 ^(a)	3.8 ^(a)	Acidic titration method (AOAC, 1980)	Dry matter, without skin	0.5	Femenia et al. (1995)
	–	1.5	1.7	Alkaline-titration method (AOAC, 1995)	–	–	Gupta and Sharma (2009)
	3.3 ^(a)	2.6 ^(b)	3.8 ^(a)	HPLC-DAD	Dry matter	–	Yildirim and Askin (2010)
	0.8	0.5	1.2	Argentometric method, according to ISO 2164-1975 standard, relating to the dosage of CNGs in leguminous plants)	Dry matter	–	Chaouali et al. (2013)
	1.5 ^(a)	0.8 ^(a)	2.4 ^(a)	HPLC-DAD	Dry matter	–	Karsavuran et al. (2014)
	0.8 ^(a)	–	–	HPLC-DAD	Dry matter	–	Bolarinwa et al. (2014)
	–	1.2	2.8	Acid hydrolysis method	With skin	0.6	FSANZ (2014)
	–	0.05	0.4		Without skin		
	3.2 ^(c)	–	–	Acid hydrolysis, subsequent distillation of liberated HCN and titration (iodide/silver nitrate) (VDL-UFA, 1976)	–	0.4	Abraham et al. (2016)
Reported as sweet	0 ^(a)	0 ^(a)	0 ^(a)	Acidic titration method (AOAC, 1980) ^(b)	Dry matter, without skin	0.6	Femenia et al. (1995)
	0.5 ^(a)	0.2 ^(a)	1.7 ^(a)	HPLC-DAD	Dry matter	– ^(d)	Yildirim and Askin (2010)
	0.01 ^(a)	< 0.001 ^(a)	0.02 ^(a)	HPLC-DAD	Dry matter	– ^(d)	Karsavuran et al. (2014)

HCN: hydrocyanic acid; HPLC-DAD: high performance liquid chromatography with diode-array detection.

(a): Estimated from the concentration of amygdalin according to the JECFA conversion factor: 1 g of amygdalin yields 59 mg HCN; the CONTAM Panel is aware of the fact that the molecular weights of CN⁻ and HCN are different and that the cyanide in the apricot kernels is a mixture of both HCN and CN⁻. Thus, depending on the ratio of HCN and CN⁻, the actual cyanide concentrations might vary slightly.

(b): Limit of detection and limit of quantification not specified in the original article.

(c): Kernels selected for cyanide content within a specified range, and therefore not necessarily representative.

(d): Data not provided in the original article.

4.3.3. Effecten van de behandelingen

De meerderheid van de voeding die cyanogene glycosiden bevat wordt vóór consumptie behandeld. Behandelingen zoals pellen, breken, malen, grillen, weken, fermentatie en droging zijn erop gericht de gehalten aan cyanogene glycosiden, cyaanhydrinen en bijgevolg, het totale HCN-gehalte in levensmiddelen te reduceren. De doelstelling van deze behandelingen is om het toxisch potentieel van cyanogene glycosiden in het plantaardig materiaal te reduceren (Bolarinwa *et al.*, 2014). De

eindconcentraties hangen af van de gehalten van deze stoffen voor behandeling, van het type gebruikte behandeling, enz.(FAO/WHO, 2012). Bepaalde behandelingsmethodes kunnen beter dan andere methoden de gehalten aan cyanogene glycosiden, cyaanhydrinen en het totaal gehalte aan HCN reduceren.

Tijdens de behandeling zijn de effectieve conversie van cyanogene glycosiden naar cyaanhydrinen en HCN en vluchtigheid van HCN bijzonder belangrijk om de veiligheid van het eindproduct te garanderen. De pH-omstandigheden in verschillende fases van het proces zijn belangrijk voor de ontgiftiging. De enzymatische hydrolyse vereist neutrale pH-omstandigheden. De afbraak van cyaanhydrinen tot HCN vindt plaats onder alkaline omstandigheden en HCN wordt vluchtig in zure omstandigheden (FAO/WHO, 2012).

4.3.4. Blootstellingsschatting

Abrikozenpitten worden door een zeer klein deel van de bevolking geconsumeerd. Bij gebrek aan consumptiegegevens om de acute blootstelling aan cyanide in te schatten, heeft EFSA (2016) het grootste aantal abrikozenpitten gebruikt dat de verkopers aanbevelen voor consumptie door de algemene bevolking en door kankerpatiënten (respectievelijk 10 en 60 abrikozenpitten/dag) en is gebaseerd op de laagste (800 mg/kg) en de hoogste gemiddelde concentratie (3.300 mg/kg) aan cyanide in bittere abrikozenpitten. Voor de algemene bevolking bedroegen de resulterende blootstellingen 333 en 57 µg/kg lichaamsgewicht (lg), uitgaande van een laag cyanidegehalte en 1375 en 236 µg/kg lg, uitgaande van een hoog cyanidegehalte, voor respectievelijk peuters en volwassenen. Voor kankerpatiënten bedroegen de overeenkomende cijfers 2.000 en 343 µg/kg lg en 8250 en 1414 µg/kg lg. In alle scenario's was de blootstelling hoger dan de ARfD van 20 µg/kg lg.

Om de acute blootstelling aan cyanide in te schatten is de COT (Committee on Toxicity of chemicals in food, UK) (2006) uitgegaan van de consumptie van 5 abrikozenpitten per uur met een maximum van 10 abrikozenpitten per dag, alsook de consumptie van 30 en 50 pitten per dag met een gemiddelde cyanideconcentratie van 0,5 mg per pit. De acute blootstelling aan cyanide werd geschat op 42 µg/kg lg per uur met een maximum van respectievelijk 83 µg/kg lg/dag en 250 en 417 µg/kg lg/dag.

FSANZ (2014) heeft de blootstelling aan cyanide ingeschat via de consumptie van 4 en 32 pitten per dag met een cyanideconcentratie van 2820 mg/kg in abrikozenpitten met schil of 440 mg/kg in abrikozenpitten zonder schil. Het gemiddelde gewicht van een abrikozenpit is geschat op 0,6 g. De acute blootstelling via de consumptie van 4 abrikozenpitten met schil bedraagt 91 of 94 µg/kg lg/dag voor een volwassene van respectievelijk 74 kg in Australië en 71 kg in Nieuw-Zeeland en van 14 of 15 µg/kg via de consumptie van 4 abrikozenpitten zonder schil. De consumptie van 32 abrikozenpitten met schil heeft geleid tot blootstellingen van 724 µg/kg lg/dag voor een volwassene van 74 kg in Australië of van 755 µg/kg lg/dag voor een volwassene van 71 kg in Nieuw-Zeeland en de consumptie van 32 abrikozenpitten zonder schil heeft geleid tot blootstellingen van 113 of 118 µg/kg lg/dag voor respectievelijk een volwassene van 74 kg of 71 kg.

4.4. *Risicokarakterisering*

De blootstellingsschattingen die werden uitgevoerd door EFSA (2016), COT (2006) en FSANZ (2014) leiden tot overschrijdingen van de ARfD van 20 µg/kg lg/dag. Deze overschrijdingen kunnen cyanidevergiftiging veroorzaken bij bepaalde mensen, zoals blijkt uit verslagen van gevallen van vergiftiging bij de mens.

Om informatie te verschaffen die nuttig zou kunnen zijn voor de risicobeheerder, heeft EFSA (2016) de maximale hoeveelheid abrikozenpitten (of materialen op basis van rauwe abrikozenpitten) geschat die zou kunnen worden geconsumeerd zonder de acute referentiedosis te overschrijden. Door de hoogste cyanideconcentratie in abrikozenpitten te gebruiken die in de literatuur wordt vermeld (3.800 mg/kg) bedraagt de maximale hoeveelheid abrikozenpitten die kan worden geconsumeerd door een peuter 0,06 g, terwijl een volwassene tot 0,37 g abrikozenpitten per dag zou kunnen consumeren zonder de ARfD te overschrijden. Consumenten kunnen zulke kleine hoeveelheden thuis niet afwegen. Voor een peuter zou de ARfD overschreden worden door minder dan één kleine pit te consumeren. Volwassenen zouden drie kleine pitten mogen consumeren, maar de consumptie van minder dan de helft van een grote pit zou reeds kunnen leiden tot een overschrijding van de ARfD.

EFSA (2016) heeft opgemerkt dat, omwille van het ontbreken van gegevens over de aanwezigheid van cyanide in producten afgeleid van rauwe abrikozenpitten, de maximale hoeveelheid rauwe abrikozenpitten die geconsumeerd zou kunnen worden zonder overschrijding van de ARfD uitgedrukt in g pitten/dag ook kan worden toegepast op producten afgeleid van rauwe abrikozenpitten. Dit omvat ook gemalen abrikozenpitten. Deze zouden een maximumgehalte aan cyanide bevatten wanneer ze vers gemalen zijn en doorheen de tijd zou het cyanidegehalte verminderen omwille van de vluchtigheid ervan. Er zijn echter geen gegevens die toelaten om een onderscheid te maken tussen volledige pitten en gemalen pitten (EFSA, 2016). Bovendien kan er geen enkel onderscheid worden gemaakt tussen bittere en zoete abrikozenpitten of tussen abrikozenpitten met of zonder schil omwille van het gebrek aan relevante gegevens.

5. Voorstellen van een maximumlimiet voor waterstofcyanide in abrikozenpitten

5.1. Verschillende scenario's

5.1.1. Voorstel gebaseerd op bestaande maximumgehalten

Een maximumgehalte aan HCN van 50 mg/kg werd vastgesteld in nougat, marsepein en daarvan afgeleide producten of gelijkaardige producten, van 5 mg/kg in steenvruchten in conserven en van 35 mg/kg in alcoholische dranken (Verordening (EG) nr. 1334/2008).

De blootstelling en het percentage van ARfD voor verschillende scenario's van blootstelling worden voorgesteld in tabel 4 voor volwassenen met een lichaamsgewicht van 70 kg en in tabel 5 voor kinderen met een lichaamsgewicht van 15 kg. Het gewicht van een abrikozenpit dat wordt gebruikt voor de berekeningen bedraagt 0,5 g. De actielimiet is vastgesteld op 5 mg/kg in scenario 1, op 35 mg/kg in scenario 2 en op 50 mg/kg in scenario 3.

Er dient te worden opgemerkt dat de concentratie van 50 mg/kg overeenkomt met de minimale concentratie die werd gerapporteerd in bittere abrikozenpitten (zie tabel 3).

Uit de berekende blootstelling voor volwassenen in tabel 4 en voor kinderen in tabel 5 blijkt dat scenario 1 (actielimiet vastgesteld op 5 mg/kg waterstofcyanide) niet leidt tot overschrijdingen van de ARfD voor verschillende aanbevolen porties van abrikozenpitten.

Tabel 4. Berekening van de blootstelling aan waterstofcyanide (HCN) en van het % van de ARfD voor een volwassene van 70 kg via de consumptie van abrikozenpitten met een maximumgehalte aan HCN van 5 mg/kg (scenario 1), 35 mg/kg (scenario 2) of 50 mg/kg (scenario 3)

	Aantal geconsumeerde pitten	Gewicht van een abrikozenpit (g)	Geconsumeerde hoeveelheid (kg/dag)	Concentratie aan HCN (mg/kg)	Blootstelling van een volwassene van 70 kg ($\mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$)	% ARfD
Scenario 1: Actielimiet vastgesteld op 5 mg/kg	2	0,5	0,001	5	0,07	0
	4	0,5	0,002	5	0,14	1
	10	0,5	0,005	5	0,36	2
	32	0,5	0,016	5	1,14	6
	60	0,5	0,03	5	2,14	11
	80	0,5	0,04	5	2,86	14
Scenario 2: Actielimiet vastgesteld op 35 mg/kg	2	0,5	0,001	35	0,50	3
	4	0,5	0,002	35	1,00	5
	10	0,5	0,005	35	2,50	13
	32	0,5	0,016	35	8,00	40
	60	0,5	0,03	35	15,00	75
	80	0,5	0,04	35	20,00	100
Scenario 3: Actielimiet vastgesteld op 50 mg/kg	2	0,5	0,001	50	0,71	4
	4	0,5	0,002	50	1,43	7
	10	0,5	0,005	50	3,57	18
	32	0,5	0,016	50	11,43	57
	60	0,5	0,03	50	21,43	107
	80	0,5	0,04	50	28,57	143

Tabel 5. Berekening van de blootstelling aan waterstofcyanide (HCN) en van het % van de ARfD voor een kind van 15 kg via de consumptie van abrikozenpitten met een maximumgehalte aan (HCN) van 5 mg/kg (scenario 1), 35 mg/kg (scenario 2) of 50 mg/kg (scenario 3)

	Aantal geconsumeerde pitten	Gewicht van een abrikozenpit (g)	Geconsumeerde hoeveelheid (kg/dag)	Concentratie aan HCN (mg/kg)	Blootstelling van een kind van 15 kg ($\mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$)	% ARfD
Scenario 1: Actielimiet vastgesteld op 5 mg/kg	2	0,5	0,001	5	0,33	2
	4	0,5	0,002	5	0,67	3
	10	0,5	0,005	5	1,67	8
	32	0,5	0,016	5	5,33	27
	60	0,5	0,03	5	10,00	50
	80	0,5	0,04	5	13,33	67
Scenario 2: Actielimiet vastgesteld op	2	0,5	0,001	35	2,33	12
	4	0,5	0,002	35	4,67	23
	10	0,5	0,005	35	11,67	58

35 mg/kg	32	0,5	0,016	35	37,33	187
	60	0,5	0,03	35	70,00	350
	80	0,5	0,04	35	93,33	467
Scenario 3 : Actielimiet vastgesteld op 50 mg/kg	2	0,5	0,001	50	3,33	17
	4	0,5	0,002	50	6,67	33
	10	0,5	0,005	50	16,67	83
	32	0,5	0,016	50	53,33	267
	60	0,5	0,03	50	100,00	500
	80	0,5	0,04	50	133,33	667

5.1.2. Voorstel op basis van de aanbevolen maximale hoeveelheid

De hoogste aanbevolen portie abrikozenpitten voor volwassenen die werd teruggevonden bedraagt 80 abrikozenpitten of 40 g per dag. Op basis van deze consumptiewaarde en uitgaande van een gemiddeld gewicht van een abrikozenpit van 0,5 g, is het mogelijk om de maximale concentratie aan HCN te berekenen die abrikozenpitten kunnen bevatten opdat de blootstelling de ARfD (20 µg/kg lg) niet overschrijdt.

Er werd geen enkele specifieke consumptieaanbeveling voor kinderen gevonden op de geraadpleegde websites. Er wordt verondersteld dat kinderen een gelijk aantal abrikozenpitten consumeren.

Het maximumgehalte aan waterstofcyanide dat niet mag worden overschreden in abrikozenpitten en afgeleide producten wordt geschat op 7,5 mg/kg voor kinderen en 35 mg/kg voor volwassenen (tabel 6).

Tabel 6. Berekening van het gehalte aan waterstofcyanide (HCN) in abrikozenpitten voor een aanbevolen maximale consumptie.

	Lichaamsgewicht (kg)	Aantal geconsumeerde pitten	Gewicht van een abrikozenpit (g)	Geconsumeerde hoeveelheid (g/kg lg/dag)	Gehalte aan HCN (mg/ kg)
Volwassene	70	80	0,5	0,57	35
Kind	15	80	0,5	2,67	7,5

5.1.3. Voorstel om geen abrikozenpitten te consumeren

De FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu heeft een bericht gepubliceerd over abrikozenpitten en bittere amandelen. De FOD raadt af om rauwe abrikozenpitten, gemalen abrikozenpitten en rauwe bittere amandelen te consumeren. (Voor meer informatie: <http://www.health.belgium.be/nl/news/rauwe-abrikozenpitten-eten-kan-tot-vergiftiging-leiden>).

Ook andere Europese of mondiale instanties hebben aanbevelingen geformuleerd met betrekking tot de consumptie van abrikozenpitten:

Zo heeft de Griekse Voedselautoriteit (EFET, Griekenland) aan volwassenen aangeraden dagelijks niet meer dan 2 abrikozenpitten en bittere amandelen te consumeren. Aan kinderen en zwangere vrouwen wordt aangeraden om de consumptie van deze producten te vermijden.

Het Food Standards Agency (FSA, Verenigd Koninkrijk) beveelt aan om geen bittere abrikozenpitten te consumeren, met inbegrip van pitten in poedervorm, omdat een natuurlijke substantie die in de pit zit kan worden omgezet in cyanide na consumptie (Meer informatie op: <http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2016/15138/advice-on-apricot-kernels-and-bitter-almond-kernels#sthash.jK72cWC2.dpuf>).

De Nederlandse Voedsel in Warenautoriteit (NVWA, Nederland) heeft in 2006 gewaarschuwd over acute gevaren in verband met de consumptie van abrikozenpitten. De NVWA (2007) is van mening dat er maatregelen moeten worden genomen om vergiftiging in verband met de consumptie van grote hoeveelheden abrikozenpitten en bittere amandelen te voorkomen (<https://www.nvwa.nl/documenten-nvwa/risicobeoordelingen-voedselveiligheid/bestand/16581/blauwzuur-in-abrikozenpit-kernen-2007>).

De Food Safety Authority van Ierland (FSAI, Ierland) beveelt aan om geen abrikozenpitten te consumeren omwille van het risico op cyanidevergiftiging (https://www.fsai.ie/news_centre/press_releases/apricot_kernels_advice_12052016.html).

Op voorstel van de Food Standards Australië Nieuw-Zeeland (FSANZ) heeft de minister die verantwoordelijk is voor de reglementering van levensmiddelen beslist om de verkoop van rauwe abrikozenpitten te verbieden in Australië en Nieuw-Zeeland.

5.2. Actielimiet

Gezien het acute risico van waterstofcyanide baseren we de actielimiet op een geschatte, uitzonderlijke piekconsumptie bij kinderen. Op basis van de scenario's die zijn voorgesteld in punt 5.1.2 wordt aanbevolen om een voorlopige actielimiet vast te stellen op 7,5 mg/kg. Deze actielimiet houdt rekening met een verhoogde consumptie van abrikozenpitten. Deze actielimiet kan ook worden toegepast op producten afgeleid van abrikozenpitten.

6. Onzekerheden

Gezien het gebrek aan wetenschappelijk geverifieerde consumptiegegevens en de zeer beperkte informatie over de hoeveelheid cyanide in bittere en zoete abrikozenpitten is het Wetenschappelijk Comité zoals EFSA (2016) van mening dat de globale onzekerheid verbonden aan de uitgevoerde blootstellingschattingen hoog is.

7. Conclusies

Bittere abrikozenpitten (*Prunus armeniaca*) zijn populair geworden bij een kleine groep consumenten die geloof hechten aan de veronderstelde profylactische en therapeutische effecten van bittere abrikozenpitten op kanker.

Amygdaline (cyanogene glycoside) aanwezig in abrikozenpitten, wordt voornamelijk na inname gemetaboliseerd tot cyanide. In de literatuur zijn gevallen bekend van cyanidevergiftiging na inname van abrikozenpitten.

Aan het Wetenschappelijk Comité wordt gevraagd om een actielimiet voor te stellen voor waterstofcyanide in bittere en zoete abrikozenpitten.

De gehalten aan waterstofcyanide in abrikozenpitten variëren zeer sterk. De EFSA rapporteert concentraties die variëren tot 3.800 mg/kg. Er zijn geen betrouwbare consumptiegegevens voor bittere en zoete abrikozenpitten. Bijgevolg is een adequate risicoberekening niet mogelijk.

Op basis van aanbevelingen voor consumenten op bepaalde websites, die claimen dat de abrikozenpitten de gezondheid bevorderen, wordt de consumptie van minstens 10 pitten per dag en uitzonderlijk tot 80 abrikozenpitten per dag verwacht. Aangezien op deze websites geen enkele specifieke aanbeveling met betrekking tot de consumptie voor kinderen wordt vermeld, wordt verondersteld dat kinderen gelijkaardige hoeveelheden abrikozenpitten zouden kunnen consumeren.

Door de afwezigheid van reële consumptiedata, stelt het Wetenschappelijk Comité op basis van de uitzonderlijke - geschatte - consumptie van 80 abrikozenpitten per dag (worst case scenario) een voorlopige actielimiet van 7,5 mg/kg waterstofcyanide voor in bittere en zoete abrikozenpitten, alsook in de daarvan afgeleide producten. Deze actielimiet is gebaseerd op het acute risico van waterstofcyanide.

8. Aanbevelingen

Zoals aangegeven in het persbericht van de FOD Volksgezondheid, raadt het Wetenschappelijk Comité af om rauwe of gemalen abrikozenpitten te consumeren.

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat er bijkomende gegevens nodig zijn:

- over de hoeveelheden cyanide die aanwezig zijn in rauwe en hele abrikozenpitten en in afgeleide producten.
- over de verschillen, indien die er zijn, tussen de cyanidegehalten in bittere en zoete abrikozenpitten
- over de consumptie van abrikozenpitten en producten bereid op basis van rauwe abrikozenpitten.
- over de impact van de verwerkingsprocessen op het aanwezige cyanidegehalte.

Er wordt ook aanbevolen dat de autoriteiten (FOD, FAVV) maatregelen nemen tegen de gezondheidsclaims over deze producten en dat de consument geïnformeerd wordt over de gezondheidsclaims die vermeld worden op bepaalde niet-wetenschappelijke websites.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get)

Brussel, 01/07/2016

Referenties

Abraham K., Buhrke T., Lampen A., 2016. Bioavailability of cyanide after consumption of a single meal of foods containing high levels of cyanogenic glycosides: a crossover study in humans. *Archives of Toxicology*, 90, 559–574.

Akyildiz B.N. , Kurtoğlu S., Kondolot M., Tunç A. 2010. Cyanide poisoning caused by ingestion of apricot seeds. *Annals of Tropical Paediatrics*, 30 (1), 39-43.

Akhgari M., Baghdadi F., Kadkhodaei A. 2016. Cyanide poisoning related deaths, a four-year experience and review of the literature. *Australian Journal of Forensic Sciences*, 48, (2), 186-194.

BfR (Federal Institute for Risk Assessment), 2015. Updated Opinion No 009/2015 of the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) of 7 April 2015: two bitter apricot kernels per day are the limit for adults - children should avoid them altogether

Bolarinwa I.F., Orfila C., Morgan M.R. 2014. Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially available in the UK. *Food Chemistry*, 152, 133–139.

Câmara A.C.L., Soto-Blanco B. et al. 1998. Cyanide poisoning in animals and humans. In *Annals of Emergency Medicine*, 32(6), 742-744.

COT (Committee on Toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment), 2006. Statement on cyanogenic glycosides in bitter apricot kernels. 1–8.

EFSA (European Food Safety Authority). 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 (Request No EFSA-Q-2004-020). *The EFSA Journal* 280, 1-31.

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2016. Scientific opinion on the acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw apricot kernels and products derived from raw apricot kernels. *EFSA Journal* 2016;14(4):4424, 47 pp.doi:10.2903/j.efsa.2016.4424

FAO/WHO (Food and Agricultural Organization/World Health Organization), 2012. Safety evaluation of certain food additives and contaminants prepared by the seventy-fourth meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *WHO Food Additives Series*, 65, 1–833.

FSANZ (Food Standards Australia New Zealand), 2014. Survey of cyanogenic glycosides in plant-based foods in Australia and New Zealand 2010–13. 1–78.

Guidotti T. 2006. Acute cyanide poisoning in prehospital care: new challenges, new tools for intervention. *Prehospital and Disaster Medicine*, 21, 40-8.

Havlíková L. , Parmová M., Chocholouš P., Solich P. 2016. Sensitive Monitoring of Amygdalin and 5-Hydroxytryptamine in Food Supplements Using HILIC OH5 Chromatography *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1-3.

Holzbecher MD, Moss MA, Ellenberger HA. The cyanide content of laetrile preparations, apricot, peach and apple seeds. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984;22:341–7.

NVWA. 2007. Risico's blauwzuur in abrikozenpitkernen. <https://www.nvwa.nl/documenten-nvwa/risicobeoordelingen-voedselveiligheid/bestand/16581/blauwzuur-in-abrikozenpit-kernen-2007>

SciCom (Wetenschappelijk Comité), 2005. Terminologie inzake gevaren- en risicoanalyse volgens de codex alimentarius. Beschikbaar via http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/publicaties/brochures/_documents/2005-09_SciCom_Term_Nl.pdf

Suchard J.R., Wallace K.L., Gerkin R.D. 1998. Acute cyanide toxicity caused by apricot kernel ingestion. *Annals of Emergency Medicine*, 32 (6), 742-744.

Ünal Ö., Özen Ö., Çaksen H. 2016. Acute cyanide intoxication related to apricot seed: The findings of cranial magnetic resonance imaging. *Journal of Neurological Sciences*, 33 (1), 171-176.

Verordening (EG) nr. 110/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 15 januari 2008 betreffende de definitie, de aanduiding, de presentatie, de etikettering en de bescherming van geografische aanduidingen van gedistilleerde dranken en tot intrekking van Verordening (EG) nr. 1576/89 van de Raad. PB L 39, 13.02.2008, p 16.

Verordening (EG) nr. 1334/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 inzake aroma's en bepaalde voedselingrediënten met aromatiserende eigenschappen voor gebruik in levensmiddelen en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1601/91 van de Raad, Verordening (EG) nr. 2232/96, Verordening (EG) nr. 110/2008 en Richtlijn 2000/13/EG. PB L354, 31.12.2008, 34

Yamshanov V. A., Kovan'ko E. G., Pustovalov Yu. I. 2016. Effects of Amygdaline from Apricot Kernel on Transplanted Tumors in Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Vol. 160 (5), 712-714.

Zagrobelny M., Baka S., Rasmussen A. V., Jørgensen B., Naumann C. M., Møllera L.B. 2004. Cyanogenic glucosides and plant-insect interactions. *Phytochemistry*, 65, 293-306.

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité is een adviesorgaan van het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat **onafhankelijk wetenschappelijk advies** verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen **aanbevelingen** bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, S. De Saeger, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies.

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité: P. Hoet (verslaggever), B. De Meulenaer, C. Matthys en M.-L. Scippo

Externe experts: C. Vleminckx (WIV)

Dossierbeheerder: V. Vromman

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgende leden van de administratie (als waarnemers):

E. Moons (AFSCA), K. Brison (AFSCA), C. Vinkx (FOD volkgezondheid)

Wettelijk kader

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 9 juni 2011.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.