Fytosterolen (2)

Phytosterols (2)

Beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten
Assessment of safety for the consumer, in accordance with European Regulation 258/97 concerning novel foods and food ingredients

Aanbiedingsbrief

Fytosterolen (2)

Beoordeling van de veiligheid voor de consument, volgens de Europese verordening 258/97 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten

Gezondheidsraad:
Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (VNV)

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 2001/04VNV, Den Haag, 13 december 2001

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad: Commissie Veiligheidsbeoordeling van nieuwe voedingsmiddelen. Fytosterolen (2). Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/04VNV.

auteursrecht voorbehouden.

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen *9*

1 Inleiding *11*

2 Volledigheid en juistheid van het dossier *13*
2.1 Administratieve gegevens *13*
2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt *13*
2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling *14*
2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt *14*
2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager *14*
2.6 Overige beoordelingen *15*
2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager *15*

3 Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens *17*
3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt *17*
3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt *18*
3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen *18*
3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt *19*
3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron *21*
3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt *21*
3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt *23*

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt *23*

Literatuur *25*

Bijlagen *27*

A De adviesaanvraag *29*

B De commissie *31*

C EU-procedure *33*

D Samenvatting dossier *35*

Engelse vertaling *43*

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De aanvrager ‘Archer Daniels Midland Company (ADM)’ heeft een veiligheidsdossier samengesteld over de nieuwe voedselingrediënten fytosterolen en fytosterolesters. Deze verbindingen zijn biologisch gezien vergelijkbaar en worden bereid uit plantaardige oliën met behulp van standaardtechnieken. Door zorgvuldige productie en zuivering lijkt de kwaliteit van het product gewaarborgd. De aanvrager verstrekt voldoende informatie over de samenstelling. De voedingskundige en toxicologische informatie in het dossier is geheel gebaseerd op de resultaten van onderzoek met fytosterolmengsels die als ingrediënt van bepaalde levensmiddelen al zijn toegelaten op de Europese en Amerikaanse markt.

De aanvrager vraagt toestemming voor toepassing van fytosterolen, al dan niet in veresterde vorm, in verschillende soorten levensmiddelen en gaat ervan uit dat een dagelijkse consumptie van hoogstens 130 mg fytosterolequivalenten per kg lichaamsgewicht veilig is. Dit is afgeleid uit proefdieronderzoek en komt overeen met 9,1 g per dag voor iemand van 70 kg. De aanvrager veronderstelt echter dat voedingsbewuste consumenten hun dagelijkse fytosterolinname zullen beperken tot een lagere hoeveelheid die al voldoende is om het gewenste cholesterolverlagend effect te bewerkstelligen.

Fytosterolen en vergelijkbare verbindingen zijn al eerder onderworpen aan toxicologisch onderzoek met proefdieren en veiligheidsonderzoek met mensen. De aanvrager baseert zijn conclusies op deze vakliteratuur. Dat is volgens de commissie geoorloofd, omdat hij heeft aangetoond dat de fytosterolen in de voorliggende aanvraag vergelijkbaar zijn met die in de al eerder beoordeelde fytosterolmengsels. De

commissie meent daarom dat de nieuwe ingrediënten van ADM tot een maximaal gehalte van 8 % (w/w) fytosterolequivalenten in smeerbare vetten kunnen worden toegelaten op de Europese markt. Een vergelijkbare toepassing is als veilig voor menselijke consumptie beoordeeld (EG00a, SCF00). Heden ten dage zijn er geen wetenschappelijke aanwijzingen dat consumptie van dit soort ingrediënten in een beperkte toepassing een risico voor de volksgezondheid oplevert. De commissie acht markttoelating van de andere producten die de aanvrager met fytosterolen wil verrijken, ongewenst. Enerzijds wordt door verbreding van het productassortiment de kans op een ongewenst hoge inname van fytosterolen door de doelgroep groter, anderzijds wordt de kans dat ook andere consumenten worden blootgesteld aan fytosterolen groter. Over het risico van overconsumptie is onvoldoende bekend.

Hoewel de concentratie van β-caroteen (provitamine A) in het bloed daalt met 20% bij langdurige consumptie van ongeveer 2 g fytosterolen per dag (in smeerbare vetten) lijkt dit geen nadelige effect voor de gezondheid met zich mee te brengen. Er is echter onvoldoende zekerheid over het langetermijneffect van dit soort fysiologische veranderingen veroorzaakt door consumptie van fytosterolen. De commissie concludeert dat de veilige bovengrens die de aanvrager hanteert op basis van toxicologisch onderzoek met ratten, omstreden is gezien het hierboven genoemde effect in mensen. Vooralsnog acht de commissie het onwenselijk, dat mensen die geen baat hebben bij een cholesterolverlagend effect, zoals kinderen en zwangere vrouwen, met fytosterol verrijkte levensmiddelen consumeren. Ook acht zij het onwenselijk dat de doelgroep meer fytosterolen inneemt dan nodig voor het bereiken van het plateau van het cholesterolverlagend effect (ongeveer 2 g/dag). Uitkomsten van de marktmonitoring voor twee al op de markt zijnde producten, verrijkt met fytosterolen, duiden erop dat de doelgroep de aanbevolen consumptie daadwerkelijk bereikt, en dat consumptie buiten de doelgroep beperkt is. Dit pleit voor het handhaven van assortimentsbeperking en strikte etikettering.

Resumerend maakt de Commissie VNV bezwaar tegen het op de Europese markt toelaten van een zeer breed levensmiddelenassortiment met fytosterolen en verwante verbindingen. Er zullen aanvullende garanties moeten komen dat de fytosterolenconsumptie tot de doelgroep beperkt blijft. Ook zal duidelijker een veilig consumptieniveau voor fytosterolen bij levenslange inname door de doelgroep moeten worden bepaald.

Hoofdstuk 1

Inleiding

Het voorgestelde consumptieniveau van de fytosterolen die de firma ADM in Europa wil vermarkten is substantieel hoger dan de hoeveelheid die de Europese bevolking gemiddeld binnenkrijgt. De firma heeft daarom toestemming voor marktintroductie gevraagd volgens Verordening 258/97 van het Europese Parlement en de Raad inzake nieuwe voedingsmiddelen (bijlage C).

In 2000 heeft het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding geconcludeerd dat fytosterolen met een gehalte van maximaal 8 % in smeersels op basis van gele vetten veilig zijn voor menselijke consumptie (SCF00). Deze beoordeling kwam overeen met een eerdere Nederlandse beoordeling door de voorlopige Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen, en waarin werd geadviseerd een bovengrens aan de toepassing van dit soort nieuwe ingrediënten te stellen.

De beoordelingsprocedure van de producten van ADM is als volgt verlopen. In augustus 2001 zond de firma het dossier naar het Ministerie van VWS (ADM01). Op 11 oktober 2001 ontving de Commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (‘de commissie‘) een adviesaanvraag van VWS om de fytosterolen en -sterolesters van ADM te beoordelen op veiligheid voor de consument, volgens eerder genoemde Europese Verordening nieuwe voedingsmiddelen 258/97 (EG97) en de bijbehorende aanbevelingen van de Europese Commissie 97/618 (EG97a).

De commissie besprak het dossier in één van haar bijeenkomsten. Zij heeft de producent nadere vragen gesteld over de vergelijkbaarheid van de nieuwe ingrediënten met eerder beoordeelde, analoge producten op basis waarvan de producent de

nutritionele en toxicologische veiligheid heeft vastgesteld. Nadat aanvullende informatie is ontvangen, heeft de commissie in december 2001 de beoordeling afgerond. Dit advies is een weergave van haar bevindingen.

Hoofdstuk **2**

Volledigheid en juistheid van het dossier

2.1 Administratieve gegevens

De naam en het adres van de fabrikant en aanvrager zijn als volgt: Archer Daniels Midland Company (ADM), 1001 N. Brush College Road, Decatur, IL, 62521, USA.

2.2 Algemene beschrijving van het voedselingrediënt

Fytosterolen zijn plantaardige stoffen. Door hun structurele gelijkenis met cholesterol hinderen zij de (her)opname van cholesterol door het lichaam wat leidt tot verlaging van de bloedcholesterolconcentratie.

De nieuwe voedselingrediënten, plantensterolen en –sterolesters, die de aanvrager op de Europese markt wil brengen en verhandelen (hierna aangeduid met ‘ADM-fytosterolen’) zijn afkomstig van diverse zaadoliën. Deze ingrediënten wil de aanvrager door levensmiddelenfabrikanten laten toepassen in de volgende (eind)producten: smeerbare vetten, salade dressing, gezondheidsrepen, gezondheidsdranken, yoghurtachtige producten en bewerkte vleesproducten. Deze levensmiddelen verrijkt met fytosterol kunnen bijdragen aan de verlaging van het cholesterolgehalte bij dagelijks gebruik.

2.3 Classificatie van het voedselingrediënt voor beoordeling

De aanvrager deelt het nieuwe product in klasse 1, subklasse 1.1 in zoals beschreven in deel I van Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EG97a). Dit betekent dat het een eenvoudig mengsel is van chemische stoffen afkomstig van niet-genetisch gemodificeerde bronnen en dat deze bronnen binnen de Europese Gemeenschap al eerder voor de voeding gebruikt zijn.

De commissie is het eens met de aanvrager dat de ADM-fytosterolen vallen onder categorie e 'voedselingrediënten geïsoleerd uit planten' van de nieuwe voedingsmiddelen verordening (EG97), en behoort tot klasse 1.1.

2.4 Informatievergaring over het voedselingrediënt

De aanvrager heeft de informatie, die essentieel is voor de beoordeling van de geschiktheid voor de consumptie van het voedselingrediënt, gestructureerd volgens de thema's die zijn voorgeschreven in Aanbeveling 97/618 van de Europese Commissie (EG97a):

I	Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt
II	Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt
III	Achtergrondinformatie over het als bron voor het voedselingrediënt gebruikte organisme
IX	Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt
X	Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron
XI	Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt
XII	Microbiologische informatie over het voedselingrediënt
XIII	Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

Het dossier bevat voldoende biochemische, voedingskundige en toxicologische informatie om de veiligheid van het nieuwe voedselingrediënt te kunnen beoordelen. Tevens heeft de commissie wetenschappelijke literatuur geraadpleegd.

2.5 Beknopt overzicht door de aanvrager

Het dossier, inclusief de samenvatting, is aan de lidstaten is toegestuurd conform artikel 6, lid 2 van de Europese Verordening (EG) 258/97 (EG97).

2.6 Overige beoordelingen

Unilever gebruikt ADM-fytosterolen als één van de fytosterolingrediënten in hun smeerbaar vetproduct. Dit product is beoordeeld conform de Europese Verordening nieuwe voedingsmiddelen 258/97 (SCF00) en in 2000 toegelaten tot de Europese markt (EG00a).

De ADM-fytosterolen zijn in april 2001 door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten (US FDA) erkent als '*generally recognized as safe'* (GRAS). De toepassing betreft verwerking in smeerbare vetten, salade dressings, gezondheidsrepen, gezondheidsdranken en yoghurtachtige producten zodanig dat per portie 1 gram fytosterolequivalent wordt geconsumeerd.

Fytosterolen van ADM Nutraceutical (USA) zijn onderdeel van het fytosterolenmengsel dat de firma Oy Karl Fazer Ab wil toepassen in bakkerijproducten, broodvervangers en drop. Hiervoor is in 2000 een aanvraag voor markttoelating in Europa gedaan en die is in behandeling conform Verordening (EG) 258/97 en Aanbeveling 97/618/EG (GR01).

2.7 Etiketteringsvoorstel van de aanvrager

Etikettering dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2000/13/EG (EG00) en artikel 8 van Verordening (EG) 258/97 (EG97). Het etiketteringsvoorstel wordt in Nederland in het Regulier Overleg Warenwet besproken en in het voorliggende advies niet beoordeeld.

Hoofdstuk **3**

Interpretatie en evaluatie van de voorgelegde gegevens

3.1 I Specificatie van het nieuwe voedselingrediënt

Het gaat in deze aanvraag om een mengsel van fytosterolen, of een mengsel van de overeenkomstige veresterde vormen (zie paragraaf 3.2), en bevat hoofdzakelijk β-sitosterol, campesterol en stigmasterol. De aanvrager specificeert zijn product als volgt:

- totaal fytosterolen > 90 %
- β-sitosterol 40-58 %
- campesterol 20-30 %
- stigmasterol 14-22%
- brassicasterol 0-6 %
- sitostanol 0-5 %

Daarnaast bevat het product <15 mg/g aan tocoferolen en minder dan 10 mg zware metalen per kg. De exacte samenstelling hangt af van de soorten plantaardige oliën die worden gebruikt en van de teeltomstandigheden van de bronnen die van jaar-tot-jaar variëren.

Het dossier bevat de fysische karakteristieken van het fytosterolenmengsel, maar geen beschrijving van de toegepaste analytische methoden of gegevens over de chemische stabiliteit. De commissie neemt aan dat hiervoor gevalideerde standaardtechnieken zijn gebruikt.

De commissie concludeert uit de verstrekte samenstellingsgegevens van vijf fytosterolmengsels, dat er weinig variatie is binnen een productieperiode van één jaar. Zij gaat ervan uit dat de productspecificatie representatief is voor de op de markt te brengen voedselingrediënten ADM-fytosterolen.

3.2 II Effecten van het gevolgde productieprocédé op het voedselingrediënt

De toegepaste olie-extractie en zuiveringprocedures zijn volgens de aanvrager traditionele processen in de levensmiddelenindustrie. Fytosterolen zijn een bijproduct van plantaardige olieraffinage. De ruwe plantaardige olie wordt ontdaan van oplosmiddelen, lecithinen, vrije vetzuren, kleurstoffen en ongewenste geur- en smaakstoffen. De oliefractie na stoomdestillatie bevat de fytosterolen en fytosterolesters. Vervolgens worden de natuurlijk veresterde fytosterolen omgezet in vrije fytosterolen, en daarna worden alle fytosterolen geïsoleerd en verder gezuiverd door kristallisatie in heptaan. Met de vrije fytosterolen als eindproduct kunnen weer fytosterolesters worden gesynthetiseerd volgens standaard esterificatietechnieken. Hierbij worden vetzuren uit plantaardige oliën gebruikt.

De aanvrager vermeldt dat behalve fytosterolen, een geringe hoeveelheid andere oliebestanddelen aanwezig blijven na opzuiveren (<10 %): mono-, di- en triglyceriden, en intermediairen in de biosynthese van sterolen (squalenen). Het product voldoet aan de Europese kwaliteitseisen voor levensmiddelen (EG93).

Analyses van een twintigtal gechloreerde koolwaterstoffen hebben aangetoond dat er geen meetbare residuen van pesticiden aanwezig zijn.

De informatie in het dossier geeft de commissie voldoende inzicht in de verschillende fasen van het productieproces. De gebruikte technieken zijn bekend uit de spijsolieindustrie. Zij concludeert dat het fytosterolenmengsel geen verontreinigingen bevat die schadelijk zijn voor de volksgezondheid.

3.3 III Achtergrondinformatie over de voor het voedselingrediënt gebruikte bronnen

De fytosterolen zijn afkomstig van zaden van verschillende planten. Het uitgangsmateriaal dat de firma gebruikt is een mengsel van ruwe spijsoliën, waarvan het hoofdbestanddeel sojabonenolie is (afkomstig van *Glycine max*),

Daarnaast worden ook zaadoliën van maïs (*Zea mays*), raapzaad (*Brassica campestris*) en palm (*Elaeis guineensis*) verwerkt.

De vetzuren voor de verestering zijn meestal afkomstig van sojaolie, zonnebloemolie, saffloerolie en canolaolie, maar soms worden ook maïsolie, katoenzaadolie, palmolie en pindaolie gebruikt.

De commissie bevestigt dat de fytosterolbronnen een geschiedenis van veilig gebruik hebben en wereldwijd worden toegepast in de olie- en vetindustrie.

3.4 IX Verwachte opname en gebruiksfrequentie van het voedselingrediënt

Fytosterolen verminderen de cholesterolopname in de darm. Het is de bedoeling om deze nieuwe ingrediënten toe te voegen aan diverse voedingsmiddelen om bij te dragen aan een verlaging van de bloedcholesterolspiegel en die verlaging in stand te houden. Bij de samenstelling van de verschillende eindproducten, heeft de aanvrager de fytosterolconcentratie gebaseerd op onderstaande gegevensbestanden over voedselconsumpties:

- Eurostat Data Shop (rapport 1998-99) bevat gegevens uit 8 Europese landen gebaseerd op bruto verbruiksgegevens, die de reële productinname zullen overschatten. De aanvrager gebruikt de gemiddelde waarden.
- Rapport van TNO Voeding over voedselconsumptiepeilingen onder de Nederlandse bevolking in 1997-98.

Voor de toepassing van fytosterolen in smeerbare vettten gaat de aanvrager uit van een verrijking met 8 % zoals aanbevolen door het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding (SCF00). Volgens Eurostat is het gemiddelde ‘gebruik’ van smeerbare vetten in Europa 27 g/dag (variërend van 2 g in Engeland tot 65 g in België). Dit komt overeen met het 90 percentiel van de inname volgens voedselconsumptiepeilingen door het Instituut van Europese Studies en is iets hoger dan de 22 g/dag voor de Nederlanders (TNO rapport). De verwachte inname van fytosterolen via smeerbare vetten is 2,2 g/dag (27 x 0,08).

De beoogde inname van fytosterolen via de andere verrijkte producten wordt op 1 gram per dagelijks portie gesteld. Voor salade dressings moet bij een dagelijks inname van 14 g (Eurostat: dressing en mayonaise) het fytosterolgehalte 7,1 % zijn. Voor yoghurtachtige producten moet bij een dagelijks inname van 30 g (Eurostat) het fytosterolgehalte 3,3 % zijn. Hiermee worden ook producten op basis van soja of andere eiwitten bedoeld. De aanvrager definieert gezondheidsrepen als ‘graanrepen met veel eiwitten en/of veel energie en/of verrijkt met vitamines en mineralen en/of met verlaagd vetgehalte, die door voedingsbewuste personen worden geconsumeerd’. Hiervan zijn geen gegevens over consumptie in Europa beschikbaar. De aanvrager gaat uit van een dagelijkse inname van 50 g (vergelijk 40-60 g in de Verenigde Staten) en dus wordt het fytosterolgehalte op 2 % gesteld. Onder gezondheidsdranken verstaat de aanvrager behalve sportdrankjes ook vloeibare en instant maaltijdvervangers, en andere producten in poedervorm die moeten worden opgelost. Gegevens over consumptie hiervan ontbreken in Europa. De aanvrager gaat uit van een dagelijkse

inname van 250 g (ongeveer ¼ liter) en dus wordt het fytosterolgehalte op 0,4 % gesteld. Voor bewerkte vleesproducten zoals worstjes, ham, smeerworst en paté, moet bij een dagelijks inname van 50 g (Eurostat) het fytosterolgehalte 2 % zijn.

De aanvrager gaat uit van een maximaal veilig innameniveau van 7,8 g fytosterolequivalenten per persoon van 60 kg per dag (of wel 130 mg/kg lichaamsgewicht/dag; zie paragraaf 3.8). De aanvrager acht overconsumptie van fytosterolen niet waarschijnlijk, omdat gebruikers van de voorgestelde producten zeer voedingsbewust zouden zijn. Zelfs als een gehele set verrijkte levensmiddelen dagelijks geconsumeerd wordt, in de hoeveelheden die de consument gemiddeld eet, dan bedraagt de totale hoeveelheid fytosterolequivalenten 7,2 g (inclusief die uit de gewone voeding). Dit valt dus nog onder de veilige bovengrens die de aanvrager hanteert. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat overconsumptie kan worden voorkomen, door op het etiket van het eindproduct aan te geven wat de fytosterolhoeveelheid per portie is. Dit etiket zou ook moeten vermelden dat het product niet bestemd is voor kinderen, zwangere vrouwen en mensen met fytosterolemie (een zeldzame verstoorde vetopslag).

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop het fytosterolgehalte voor de verschillende producten is afgeleid. De consumptie van bepaalde producten blijkt echter zeer sterk uit een te lopen tussen de verschillende Europese lidstaten (voor smeerbare vetten, zie hierboven; voor yoghurt, zie GR01) of is zelfs onbekend in het geval van gezondheidsrepen en -dranken. De inname gegevens zijn onvoldoende onderbouwd en de commissie meent daarom dat het gemiddelde van de Europese innamen dat de aanvrager opgeeft, niet gerechtvaardigd is. Ook is de commissie niet overtuigd dat de consument bij een breed aanbod van fytosterol-verrijkte levensmiddelen nog zo voedingsbewust zal zijn als voorgesteld door de aanvrager.

Recent zijn de resultaten gepresenteerd door Unilever van de marktmonitoring van de consumptie van de halvarine ‘Becel pro.activ’ met fytosterolesters (8 g fytosterol-equivalent per 100 g; Hep01). Dit onderzoek in 5 West-Europese landen omvat 2000 huishoudens die dit product hebben aangeschaft. Deze huishoudens bestaan voor het overgrote deel uit 1 à 2 personen waarbij hooguit 20 g halvarine per dag wordt geconsumeerd door meestal één hoofdgebruiker. De meeste Becel pro.activ gebruikers zijn cholesterol-bewust en ouder dan 45 jaar (87 %) wat er op duidt dat de doelgroep wordt bereikt. Daarnaast blijkt dat er in zo'n 10-20 % van deze huishoudens jonge kinderen aanwezig zijn. Deze resultaten laten zien dat de werkelijke consumptie van het product door de doelgroep in grote lijnen overeenkomt met de gewenste inname. De commissie merkt hierbij op dat ook nu bij een smal productassortiment, fytosterol-verrijkte producten door mensen buiten de doelgroep worden geconsumeerd. Discussie over uitbreiding van het productassortiment met deze nieuwe ingrediënten

kan derhalve pas plaatsvinden nadat betrouwbare gegevens over consumptiepatronen in de verschillende Europese lidstaten zijn verzameld.

3.5 X Informatie op basis van eerdere blootstelling van de mens aan het voedselingrediënt of zijn bron

Fytosterolen zijn natuurlijke componenten, aanwezig in fruit, groenten, peulvruchten, zaden, noten en granen. In Europa wordt normaliter met de gewone voeding 0,2 g fytosterolen per dag ingenomen. Bij vegetariërs is dit 0,3 – 0,4 g per dag. De beoogde dagelijkse inname van de ADM-fytosterolen is 5 à 10 maal meer.

De aanvrager vermeldt dat in de grootschalige mensgebonden onderzoeken van de laatste decennia met fytosterolen geen klinisch relevante bijwerkingen zijn waargenomen. Daarnaast refereert de aanvrager aan andere commerciële producten, met fytosterolen en verwante verbindingen, die al zijn toegelaten tot de Amerikaanse en Europese markt. Bij de gebruikers, die 0,7 – 3,0 g fytosterolequivalent per dag consumeerden zijn geen belangrijke ongewenste effecten gerapporteerd.

De commissie is ervan op de hoogte dat bij het huidige gebruiksniveau geen klinisch relevante bijwerkingen zijn gerapporteerd.

3.6 XI Informatie over de voedingswaarde van het voedselingrediënt

De aanvrager vat de wetenschappelijke gegevens ter verklaring van het cholesterolverlagend effect samen. In het menselijk lichaam wordt hooguit 10 % van de fytosterolen, als zodanig geconsumeerd of vrijgekomen in het maagdarmkanaal na enzymatische hydrolyse van fytosterolesters, geabsorbeerd. Deze worden vervolgens onveranderd weer uitgescheiden in de gal en verlaten het lichaam via de feces, samen met de niet-geabsorbeerde fytosterolen. Fytosterolen hebben zelf geen directe voedingswaarde maar verdringen het cholesterol uit de micellen (vetbolletjes) in de dunne darm en verlagen hierdoor de cholesterol (her)opname in het bloed. Een verlaagd cholesterolgehalte wordt als gunstig beschouwd omdat dit het risico van hart- en vaatziekten vermindert.

De bezorgdheid over de mogelijke consequenties van het effect van fytosterolen op de opname van vetoplosbare (pro)vitamines wordt door de aanvrager uitgebreid geëvalueerd. In mensgebonden onderzoek is duidelijk aangetoond dat blootstelling aan fytosterolen de plasmaspiegels van bepaalde carotenoïden kan verlagen, zelfs als rekening is gehouden met de veranderingen in plasmavetconcentraties. Dit betreft in het bijzonder de meest lipofiele carotenoïden, α- en β-caroteen (provitamines A) en lycopeen. De aanvrager verklaart dat deze carotenoïden voor hun absorptie afhankelijk zijn van de micelvetsamenstelling net als cholesterol. Gegeven het feit dat de verlaging

van de plasmaspiegel van deze carotenoïden door consumptie van fytosterolen op hetzelfde mechanisme gebaseerd is als bij cholesterol, moet de vraag worden beantwoord in hoeverre dit van betekenis is, in het bijzonder op de langetermijn, voor de volksgezondheid en voedingstatus.

De aanvrager concludeert op basis van een zevental argumenten, die uitvoerig worden toegelicht, dat de waargenomen verlaging van carotenoïden geen risico oplevert voor de volksgezondheid in Europa.

In de evaluatie van mogelijk nadelige effecten van fytosterolen op bloedspiegels van vetoplosbare vitamines concentreert de aanvrager zich op α-caroteen, β-caroteen en lycopeen omdat veranderingen in bloedspiegels van andere carotenoïden en vitamine A, D, E en K vooralsnog niet duidelijk zijn aangetoond. De commissie is het hiermee eens. De commissie beschikt over recent gepubliceerde onderzoeksresultaten (Dav01) waaruit blijkt dat een dagelijkse consumptie van 9 gram fytosterolen over een periode van 8 weken de α- en β-caroteen plasmaspiegels significant verlaagt (en na correctie voor plasma totaal cholesterolspiegel alleen voor β-caroteen). De lagere doseringen van 3 en 6 g/dag hadden dit effect niet. Geen van de drie doseringen had een significant effect op de plasmaspiegels van vetoplosbare vitamines A, D, E, en K. De commissie merkt echter op dat langer durende consumptie (1 jaar) van 1,6 g fytosterolen per dag de serumwaarde van β-caroteen met 20 % verlaagt, zelfs als de fytosterol-houdende halvarine verrijkt is met carotenoïden (GR01, SCF00).

In de genoemde onderzoeken blijven de bloedcarotenoïdeconcentraties nog wel binnen de normale waarden, die mede door de normale seizoensvariatie (40%) worden bepaald (1ste argument aanvrager). Volgens de commissie is het echter onbekend in hoeverre dit ook geldt na zeer langdurige of levenslange consumptie van fytosterolen in een breed productassortiment (Gra00).

De aanvrager beredeneert dat een verlies van 25 % van de carotenoïden (provitamine A) overeenkomt met mogelijk maar 2 % van de totale vitamine A status. De grote vitamine A voorraad in de lever speelt een belangrijke rol, en is waarschijnlijk mede verantwoordelijk voor het feit dat de vitamine A plasmaspiegel niet daalt door langdurige consumptie van fytosterolen. De commissie is het eens met de aanvrager dat in personen die met de voeding voldoende vitamine A binnen krijgen, de verminderde bijdrage van carotenoïden aan vitamine A geen probleem is.

Mogelijk hebben carotenoïden, afgezien van hun rol in de vitamine A productie, positieve gezondheidseffecten. Interventieonderzoeken met hoge dosis β-caroteen hebben echter geen causaal verband aangetoond tussen β-caroteen en een verminderde kans op hart- en vaatziekten of bepaalde vormen van kanker (Gra00, Wat01).

Alleen met betrekking tot de beperkte fytosterolconcentratie in smeerbare vetten kan de commissie instemmen met de conclusie van ADM dat de daling van β-caroteen geen aanleiding geeft tot bezorgdheid voor de volksgezondheid. De aanvrager wil

echter de nieuwe ingrediënten in een breder assortiment levensmiddelen toepassen, waardoor de kans op hogere en bredere inname groter wordt.

3.7 XII Microbiologische informatie over het voedselingrediënt

De commissie is het eens met de aanvrager dat het onwaarschijnlijk is dat micro-organismen in het fytosterolenmengsel aanwezig zijn, omdat in het productieproces hoge temperaturen worden gebruikt en het vochtgehalte van oliën in het algemeen zeer gering is.

3.8 XIII Toxicologische informatie over het voedselingrediënt

De aanvrager stelt dat allergeniciteit veroorzaakt door fytosterolen nooit is gerapporteerd. Ook zijn er ten gevolge van het stringente productieproces geen eiwitfragmenten meer aanwezig in het nieuwe ingrediënt.

De aanvrager verstrekt geen resultaten van eigen toxicologisch onderzoek. Hij refereert aan de conclusie van deskundigen, die de GRAS status van fytosterolesters hebben beoordeeld in opdracht van de firma Lipton, dat fytosterolesters veilig zijn voor menselijke consumptie. De aanvrager heeft de paragraaf over voedselveiligheid van dit dossier van Lipton, op basis waarvan de FDA in 1999 de GRAS status heeft bevestigd, toegevoegd aan het dossier van de aanvraag in kwestie. Dit bevat een uitgebreide evaluatie van de wetenschappelijke literatuur en de resultaten van toxicologisch onderzoek door Unilever betreffende de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van fytosterolen, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en subchronische blootstelling. De aanvrager aanvaardt de ADI* zoals die door het Lipton's panel van deskundigen is afgeleid: 130 mg fytosterolen/kg lichaamsgewicht/dag. Deze is gebaseerd op de NOAEL van 3,9 g fytosterolen/kg/dag, wat de gemiddelde inname was in subchronisch onderzoek met de langstdurende blootstelling (13 weken) bij ratten waarbij geen nadelig effect is waargenomen.

Genotoxiciteitsonderzoek wordt door de aanvrager niet expliciet besproken. De commissie benadrukt hier dat de uitkomsten van uitgebreid genotoxisch onderzoek geen enkele aanwijzing levert voor genotoxische eigenschappen van fytosterol en cholesterolmetabolieten (GR01a). Volgens enkele wetenschappers (Gra00) is het denkbaar dat door specifieke veranderingen in de vetsamenstelling in het darmkanaal

---

* Volgens de commissie wordt deze term niet terecht gebruikt. De ADI (acceptable daily intake of wel 'maximaal toegestane hoeveelheid') is door de Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) gedefinieerd als 'the amount of a food additive, expressed on a body weight basis that can be ingested over a lifetime without appreciable risk'.

later dikkedarmafwijkingen zouden kunnen ontstaan. De commissie meent echter dat er geen aanwijzingen zijn dat consumptie van fytosterolen in de aanbevolen hoeveelheden kan leiden tot dergelijke afwijkingen. Ook blijkt uit een verkennend epidemiologisch onderzoek dat er geen duidelijk positief of negatief verband is tussen de fytosterolinname en de kans op kanker van de dikke darm of het rectum (Nor01).

Daarnaast refereert de aanvrager aan het rapport van het Europese Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding die de veiligheid van fytosterolesters heeft beoordeeld als een nieuw voedselingrediënt waarvan markttoelating was aangevraagd door Unilever (ADM01, SCF00). De aanvrager citeert dat op basis van uitgebreid *in vitro en in vivo* toxicologisch onderzoek geconcludeerd is, dat blootstelling aan fytosterolen geen reden voor bezorgdheid is.

Het effect van fytosterolenconsumptie op de absorptie en plasmaspiegels van vetoplosbare vitamines en carotenoïden is in paragraaf 3.6 besproken.

De commissie gaat akkoord met verwijzingen door de aanvrager naar al eerder gerapporteerde veiligheidsbeoordelingen van fytosterolesters toegepast in gele smeerbare vetten, op basis van de onderstaande argumenten:

1 De specificatie van het fytosterolenmengsel zoals de aanvrager die vermeldt in het dossier, komt overeen met die in de dossiers van Unilever en dochterbedrijf Lipton waaraan gerefereerd wordt (ADM01, SCF00). De commissie is het eens met de aanvrager dat onderzoeksgegevens over orale blootstelling aan fytosterolen en fytosterolesters beiden relevant zijn gezien hun fysiologisch gedrag in het maagdarmkanaal. Zij bevestigt dat de vrije en veresterde vorm biologisch gezien vergelijkbaar zijn op basis van hun vergelijkbare capaciteit om de bloedcholesterolconcentratie, alsmede die van de carotenoïden, te verlagen.
2 Voor zover aan de commissie bekend zijn er geen gegevens gerapporteerd uit nieuwe, meer recente onderzoeken met fytosterolen (en verwante verbindingen zoals fytostanolen en veresterde vormen) die de al geëvalueerde onderzoeksgegevens niet ondersteunen.

De commissie heeft kennis genomen van het toxicologisch onderzoek met proefdieren. Zij meent echter dat de uitkomst hiervan niet voldoende basis is voor het afleiden van de maximaal toegestane hoeveelheid (ADI, acceptable daily intake). De veilige bovengrens, van 9,1 g fytosterolen voor iemand van 70 kg, die de aanvrager hanteert is wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd. Niet alleen bij dit innameniveau, maar ook bij de aanbevolen, veel lagere doseringen kunnen wel degelijk biologische effecten optreden bij mensen (zie ook paragraaf 3.6). Vooralsnog is er onvoldoende inzicht in de klinische relevantie hiervan op de lange termijn.

Literatuur

ADM01 Archer Daniels Midland Company. Dossier: Plant sterols and sterol esters as novel food ingredients. Decatur (USA), ADM 2001.

Dav01 Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, e.a. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. J Am Coll Nutr 2001; 20: 307–319.

EG93 Richtlijn 93/43/EEG van de Raad van 14 juni 1993 inzake levensmiddelenhygiëne. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1993; L 175: 1-11.

EG97 Verordening (EG) 258/97 van het Europees parlement en de Raad van 27 januari 1997 betreffende nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L43: 1-6.

EG97a Aanbeveling 97/618/EG van de Commissie van 29 juli 1997 betreffende de wetenschappelijke aspecten en de presentatie van de informatie die nodig is om aanvragen voor het in de handel brengen van nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten te ondersteunen alsmede het opstellen van de verslagen van de eerste beoordeling uit hoofde van Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 1997; L253: 1-36.

EG00 Richtlijn 2000/13/EG van het Europese Parlement en de Raad van 20 maart 2000 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der lidstaten inzake de etikettering en presentatie van levenmiddelen alsmede inzake de daarvoor gemaakte reclame. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L109: 29-42.

EG00a Beschikking 2000/500/EG van de Commissie van 24 juli 2000 houdende verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van "smeersels op basis van gele vetten met toegevoegde fytosterol-esters" als nieuw voedingsmiddel of nieuw voedselingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publikatieblad van de Europese Gemeenschappen 2000; L 200: 59 – 60.

FAO96 Biotechnology and Food Safety. Report of a joint FAO/WHO Consultation. Rome, FAO 1996.

FAO01 Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. Rome, FAO 2001.

GR92 Commissie Toxicologische aspecten van biotechnologisch bereide producten. Productveiligheid bij nieuwe biotechnologie. Den Haag, Gezondheidsraad 1992, publicatienummer 1992/03.

GR01 Fytosterolen. Den Haag, Gezondheidsraad 2001, publicatienummer 2001/01 VNV.

GR01a Genotoxiciteit van fytosterol(esters). Den Haag, Gezondheidsraad 2001, publicatienummer 2001/02 VNV.

Gra00 de Graaf J, Stalenhoef AFH. Het gebruik van margarine verrijkt met fytosterolen als functioneel voedingsmiddel. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144: 918–921.

Hep01 Hepburn, P. Post launch monitoring of vegetable oil spreads containing phytosterol-esters (pro.active). Presentatie van onderzoekgegevens in de vergadering van de werkgroep Nieuwe Voedingsmiddelen van het Permanente Comité voor levensmiddelen (4 oktober 2001, Brussel).

Nor01 Normén AL, Brants HAM, Voorrips LE, e.a. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. Am J Clin Nutr 2001; 74: 141-148.

OECD93 Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology. Concepts and principles. Paris, OECD 1993.

OECD96 OECD Workshop on Food Safety Evaluation. Paris, OECD 1996.

OECD98 Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. Paris, OECD 1998.

OECD00 Report of the task force for the safety of novel foods. Paris, OECD 2000.

SCF99 Opinion concerning the scientific basis for determining whether food products, derived from genetically modified maize, could be included in a list of foodproducts which do not require labelling because they do not contain (detectable) traces of DNA or protein. Brussels, Scientific Committee on Food of the EU 1999.

SCF00 Opinion of the Scientific Committee on Food on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Brussels, Scientific Committee on Food of the EU 2000.

SSC99 Opinion of the Scientific Steering Committee on microbial resistance, Brussels, Scientific Steering Committee of the EU,1999.

Wat01 Watzl B, Bub A. Carotenoide. Ernährungs-Umschau 2001; 48: 71-74.

WHO91 Strategies for assessing the safety of foods procuced by biotechnology. Report of a joint FAO/ WHO consultation. Geneve, WHO 1991.

WHO00 Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology. Geneva, WHO 2000.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C EU-procedure

D Samenvatting van het dossier

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 18 augustus 1999 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/VVB 993428):

Sinds mei 1997 is in de Europese Unie de Verordening (EG) 258/97 van kracht inzake nieuwe voedingsmiddelen en nieuwe voedselingrediënten. Daarmee werd de veiligheidsbeoordeling onderdeel van een communautaire procedure.

Met u is reeds de mogelijkheid besproken de beoordeling door de Gezondheidsraad te laten uitvoeren. Ik verzoek u dan ook mede namens de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, in deze eerste fase van uitvoering van de Europese Verordening (EG) 258/97 gedurende een aantal jaren, de veiligheidsbeoordeling gestalte te geven. Voor het onderbrengen bij de Gezondheidsraad pleit het experimentele karakter dat de beoordeling de eerste jaren zal hebben. Dit experimentele karakter komt voort uit het feit dat het een nieuw soort beoordeling betreft van deels nieuwe categorieën van voedingsmiddelen of voedselingrediënten. Het is namelijk een veiligheidsbeoordeling vóór het op de markt brengen van met name voedingsmiddelen van een genetisch gemodificeerde oorsprong en zogenaamd functional foods (nutriceutica). Daarnaast ga ik ervan uit dat de onafhankelijke wetenschappelijke advisering door de Gezondheidsraad het vertrouwen van de Europese Commissie en de andere lidstaten in het Nederlandse oordeel nog versterkt.

Mijn beleid is erop gericht een zo groot mogelijke openheid en transparantie te realiseren van de gevolgde procedure en de beoordeling om de consument vertrouwen te geven in de veiligheid van de nieuwe

voedingsmiddelen. Ik verzoek de Gezondheidsraad hieraan bij te dragen door bijvoorbeeld inzage te geven in de dossiers waarvoor een aanvraag wordt ingediend, waarbij uiteraard bedrijfsvertrouwelijke gegevens worden beschermd en door de criteria, waarop de veiligheid zal worden beoordeeld, te publiceren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E. Borst-Eilers

Bijlage **B**

De commissie

- Prof. dr LM Schoonhoven, *voorzitter*
  emeritus hoogleraar entomologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- Prof. dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
  hoogleraar dermatologie/allergologie; Academisch Ziekenhuis Utrecht
- Ir EJ Kok
  toxicoloog; RIKILT-DLO Wageningen
- Dr CF van Kreijl
  moleculair-bioloog; RIVM Bilthoven
- Prof. dr P van der Laan
  hoogleraar statistiek; Technische Universiteit Eindhoven
- Dr B Loos, *adviseur*
  COGEM, Den Haag
- Prof. dr FM Nagengast
  gastro-enteroloog; Academisch Ziekenhuis Nijmegen
- Dr ir JMA van Raaij
  voedingsfysioloog; Wageningen Universiteit and Researchcentrum
- Prof. dr ir G Schaafsma
  hoogleraar voeding; TNO Voeding, Zeist
- Prof. dr EG Schouten
  hoogleraar epidemiologie; Wageningen Universiteit and Researchcentrum

- Dr GJA Speijers
  toxicoloog; RIVM Bilthoven
- Prof. dr WJ Stiekema
  hoogleraar bioinformatica; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- Ir R Top, *adviseur*
  Ministerie van VWS; Den Haag
- Prof. dr WM de Vos
  hoogleraar microbiologie; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- Dr RA Woutersen
  toxicoloog; TNO Voeding, Zeist
- Dr ir M Rutgers, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: C Nederpelt-Brussee; Gezondheidsraad, Den Haag

Bijlage **C**

EU-procedure

Als een fabrikant een nieuw voedingsmiddel op de markt brengt, dient de veiligheid voor de consument gewaarborgd te zijn. In 1997 werd de Europese verordening van kracht waarin de procedure is geregeld voor de goedkeuring voor marktintroductie van een nieuw voedingsmiddel (EG97). Bij deze procedure zijn verschillende actoren betrokken. De aanvrager moet beoordelen of het product werkelijk ‘nieuw’ is, dat wil zeggen dat het nog niet eerder in de Europese Unie in substantiële mate voor menselijke voeding is gebruikt en ook niet wezenlijk gelijkwaardig is aan een bestaand product. (Voor een wezenlijk gelijkwaardig product kan worden volstaan met een kennisgeving van de marktintroductie.) Ook moet het niet gaan om een levensmiddelenadditief, aroma of extractiemiddel, omdat deze producten op een andere wijze worden beoordeeld. Voor een nieuw voedingsmiddel in de zin van de Europese verordening moet de aanvrager een veiligheidsdossier overleggen volgens aanbevelingen van de Europese Commissie (EG97a). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op rapporten van verschillende instanties die zich met het onderwerp nieuwe voedingsmiddelen bezighouden, te weten de OECD (OECD93, OECD96) en de WHO/FAO (WHO91, FAO96). Ook de Gezondheidsraad heeft zich al eerder over dit onderwerp gebogen (GR92). Sinds het verschijnen van de aanbevelingen van de EU wordt in internationaal verband (FAO01, SCF99, SSC99, OECD98, OECD00, WHO00) gewerkt aan explicitering en aanpassing aan de stand van de wetenschap.

De fabrikant levert het volgens de richtlijnen samengestelde dossier in bij het land waar het product het eerst op de markt zal komen. Daarop komt de nationale

veiligheidsbeoordelingsautoriteit in actie. In Nederland is dat de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zij heeft de Gezondheidsraad verzocht haar van advies te die-nen. De Voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiertoe de commissie Veiligheidsbeoordeling nieuwe voedingsmiddelen (commissie VNV) ingesteld.

De commissie beoordeelt op basis van de huidige stand van de wetenschap of de door de fabrikant geleverde gegevens juist en volledig zijn en of zij het eens is met diens conclusies. Zij maakt een verslag van haar bevindingen — ook volgens de Europese aanbevelingen (EG97a, deel III) — en biedt dat de minister aan. De minister formuleert het Nederlandse oordeel over een voedingsmiddel en brengt dat in bij het Europese overleg in het Permanent Comité voor levensmiddelen. Alle Europese lidstaten worden uitgenodigd hun oordeel (de zogeheten tweede beoordeling) te geven over het dossier en over de eerste beoordeling alvorens genoemd Comité een eindoordeel velt. Als een dossier veel vragen oproept, gaat er een adviesvraag van de Europese Commissie naar het Wetenschappelijk Comité voor de menselijke voeding. Komt men dan nog niet tot overeenstemming dan beslist de Europese Ministerraad.

Bijlage **D**

Samenvatting dossier