

RIVM-RIKILT FRONT OFFICE VOEDSELVEILIGHEID

RISICOBEOORDELING INZAKE CYANOGENE GLYCOSIDEN IN  
ABRIKOZENPITTEN

---

Advies aangevraagd door:	P.G.M. Zweipfenning (VWA, Bureau Risicobeoordeling)
Datum aanvraag:	18-09-2006
Datum advies:	20-09-2006
Coördinator:	S. Dekkers (RIVM)
Opsteller(s) advies:	P.J.C.M. Janssen (RIVM)
Toetsers advies:	H. Bouwmeester (RIKILT), W. C. Mennes (RIVM)
Projectnummer RIVM:	V/320110/06/AA
Projectnummer RIKILT:	800 71904 01

---

**Onderwerp**

Naar aanleiding van een Rapid Alert via het Europese meldingssysteem inzake *Cyanide in bittere abrikozenpitten* stelt het bureau Risicobeoordeling van de VWA de volgende vragen aan het Front Office

**Vraagstelling**

1. Wat is het risico voor de Nederlandse consument, gegeven de gevonden gehalten blauwzuur (HCN) in de bittere abrikozenpitten?
2. Zijn er specifieke risicogroepen? Zo ja, hoe beoordeelt u deze, zo nee, waarom niet?
3. Wat is een letale dosering en voor wie? en wat zijn de klachten in het algemeen?
4. Is er bekend in welke andere producten de onderhavige pitten worden verwerkt?

**Conclusies**

1. Hoewel de beschikbare toxicologische data beperkt zijn, concluderen we dat er sprake is van een hoog risico. Op basis van een gehalte van 1000 mg CN-/kg in abrikozenpitten, levert consumptie van 30 gram pitten al een dosering aan cyanide van ca. 33 mg cyanide op. Bij deze dosering kunnen ernstige intoxicatieverschijnselen waaronder zelfs sterfte niet worden uitgesloten.

2. Voor wat betreft blootstelling zullen Nederlanders afkomstig uit landen waar consumptie van abrikozenpitten gebruikelijker is dan bij ons, een risicogroep vormen. Voor wat betreft toxicologische gevoeligheid kunnen personen met suboptimale voedings/gezondheidstoestand, die wellicht in sommige gevallen geneigd zijn abrikozenpitten te consumeren in verband met de soms geclaimde medicinale werking, als risico groep worden aangemerkt. Een verminderde inname van zwavelhoudende aminozuren of een tekort aan cobalamine is een risicofactor. Het is niet aan te geven op welke bevolkingsgroepen dit van toepassing is.

3. Op basis van gebrekkige dosis-repons data concluderen we tot een laagste letale dosis van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht. Een maximale dosis die **veilig** is voor acute inname is niet afleidbaar. De karakteristieke intoxicatiesymptomen zijn: versnelde ademhaling, hoofdpijn, draaierigheid, verlies van motorische coördinatie, zwakke pols, hartritmestoornissen, overgeven, stupor, convulsies coma en in het ergste geval sterfte.

4. De abrikozenpitten worden o.a. gebruikt in marsepein (EFSA, 2004) of amandelspijzvervangers. Maximaal toegelaten gehalten van cyanide in voedingsmiddelen zijn vastgelegd in Annex II van Richtlijn 88/388/EEC. De volgende gehalten zijn toegelaten: 1 mg/kg in voedingsmiddelen, 1 mg/kg in dranken, met uitzondering van noga en marsepein of vervangers van deze producten, waar 50 mg/kg in is toegelaten (EEC, 1988).

## 1. Inleiding

In geïmporteerde abrikozenpitten voor humane consumptie worden hoge gehalten cyanide aangetroffen, ruwweg tot 1000 mg/kg ( $830 \pm 120$  mg/kg = tussen de 710 en 950 mg/kg). Het cyanide is aanwezig in de vorm van zgn. cyanogene glycosiden; dit zijn natuurlijk voorkomende van glucose afgeleide verbindingen waarin het cyanide covalent gebonden is (nitril). In abrikozenpitten voorkomende cyanogene glycosiden zijn amygdaline en prunasine. Na het opeten van abrikozenpitten wordt onder invloed van enzym  $\beta$ -glucosidase een deel van het cyanide vrijgemaakt door hydrolysering. Het enzym is afkomstig uit het plantenmateriaal zelf – speciaal bij vernalen zoals bij opeten komt het intracellulaire enzym vrij – maar daarnaast ook uit bacteriën uit de darmflora. Speciaal bittere abrikozenpitten bevatten hoge concentraties cyanogene glycosiden.

In de onderhavige risicobeoordeling wordt gesproken over bittere abrikozenpitten. In dagelijks taalgebruik en wetenschappelijke beoordelingen ontstaat gemakkelijk verwarring doordat er ook vaak gesproken wordt over bittere amandelen. Botanisch gezien is hier sprake van verschillende soorten: Abrikoos: *Prunus armeniaca*; Amandel: *Prunus dulcis*. Van de amandel zijn blijkbaar zoete en bittere pitten (met een verschillend blauwzuur gehalte). Belangrijk is dat pitten van beide soorten (hoge) gehalten cyanide kunnen bevatten.

## 2. Toxicologie

Voor de vraagstelling zijn toxicologische gegevens voor het cyanide-ion relevant en daarnaast die voor de cyanogene glycosiden. Beoordelingen van de toxicologische informatie over cyanide zijn uitgevoerd door RIVM (2001), EFSA (2004), ATSDR (2004) en IPCS (2004). Cyanogene glycosiden zijn geëvalueerd door JECFA (1993).

### 2.1 Cyanide

Dominant in het toxiciteitsprofiel voor cyanide is de hoge acute toxiciteit via alle toedieningsroutes met een zeer steile dosis-responscurve. Chronische toxiciteit kan zich ook voordoen, waarschijnlijk als gevolg van de werking van de voornaamste metabool en detoxificatieproduct, thiocynaat. De acute toxische werking van cyanide berust op inactivering van het ademhalingsenzym cytochroomoxidase waardoor de mitochondriële oxidatieve fosforylering ontkoppeld wordt en celademhaling geremd, ook in aanwezigheid van zuurstof. De weefsels met de hoogste zuurstofbehoefte (hersenen en hart) worden het meest aangetast bij acute cyanide-vergiftiging. Het mechanisme van verstoring van celademhaling is in alle diersoorten identiek. Op langere termijn kan ook het endocriene systeem een doelorgaan worden als gevolg van langdurige expositie aan thiocynaat, dat de opname van jodium in de schildklier remt en zodoende een goitrogene (krop-inducerende) werking uitoefent.

Voor de huidige vraagstelling is de acute toxische werking van primair belang. De acute inhalatoire toxiciteit van cyanide (blauwzuur) is uitgebreid onderzocht en over de dosis-repons voor deze route bestaat uitgebreide kennis. Voor de orale route zijn de data beperkter. Voor de rat worden orale LD<sub>50</sub>-waarden gerapporteerd van 0,156; 0,117 en 0,115 mmol/kg lichaamsgewicht voor respectievelijk waterstofcyanide, natriumcyanide en kaliumcyanide. Deze waarden komen overeen met 3–4 mg cyanide/kg lichaamsgewicht. In konijnen waren de overeenkomstige LD<sub>50</sub>-waarden 0,092; 0,104 en 0,090 mmol/kg lichaamsgewicht voor respectievelijk waterstofcyanide, natriumcyanide en kaliumcyanide. Deze waarden komen overeen met 2-3 mg cyanide/kg lichaamsgewicht. Voor de muis wordt een LD<sub>50</sub> van 15,8 mg kaliumcyanide (corresponderend met 6 mg cyanide)/kg lichaamsgewicht opgegeven (IPCS 2004). De symptomen die zich voordoen bij orale intoxicatie zijn: versnelde ademhaling, hoofdpijn, draaierigheid, verlies van motorische coördinatie, zwakke pols, hartritmestornissen, overgeven, stupor, convulsies en coma. ATSDR (2004) vermeldt voor de mens een geschatte gemiddelde dodelijke orale dosis van 1,5 mg/kg lichaamsgewicht op basis van gevallen van intentionele of accidentele intoxicatie. Sax (1999) vermeldt minimale letale doses voor de mens vanaf 0,6 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Een bron van onzekerheid bij vergiftigingsgevallen is echter dat een groot deel van het ingenomen cyanide vaak achterblijft in het maagdarmkanaal (waardoor de ingenomen dosis een slechte indicator is voor de letaliteit van cyanide). Een betrouwbare NOAEL voor sterfte bij proefdieren ontbreekt. Acute orale toxiciteitsstudies in proefdier of mens waarin andere eindpunten dan letaliteit zijn onderzocht, ontbreken. Een NOAEL voor acute expositie, die zou kunnen dienen als basis voor grenswaarde voor acute blootstelling, ontbreekt derhalve. De beschikbare informatie en het toxicologische profiel van de stof, wijzen op een zeer geringe marge tussen acute doseringen die toxisch werken en doseringen die letaal werken.

Voor wat betreft chronische toxische werking van cyanide stelde RIVM (2001) een TDI voor 0,05 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde gebaseerd op orale NOAELs van 5 mg/kg lichaamsgewicht voor waterstofcyanide (2 jaarsproef rat) en 4,5 mg/kg lichaamsgewicht voor natriumcyanide (90-dagenproef rat).

## 2.2 Cyanogene glycosiden

Cyanogene glycosiden komen in naar schatting 2000 plantensoorten voor. De toxicologische gegevens zoals gepresenteerd in JECFA (1993) geven slechts beperkt inzicht in de orale dosis-respons van cyanogene glycosiden. Diverse epidemiologische studies zijn uitgevoerd naar het voorkomen van ziekteverschijnselen die worden toegeschreven aan het vrijkomen van cyanide uit cassava, dat in sommige Afrikaanse en Zuid Amerikaanse landen als basisvoedingsmiddel gebruikt wordt. In de onderzochte populaties deden zich ophthalmologische en neurologische symptomen voor die gerelateerd zijn aan expositie aan cyanide, hoewel daarbij waarschijnlijk ook andere nutritionele en metabole deficiënties die de cyanide-detoxicatie beïnvloedden, in het spel waren (b.v. zwavel en zink deficiënties). Uit deze studies zijn geen eenduidige conclusies te trekken voor wat betreft NOAELs bij de mens. Adequate chronische dierstudies naar het effect van cyanogene glycosiden ontbreken eveneens.

JECFA (1993) vermeldt enkele gevallen van intoxicaties van consumenten die pitten van abrikozen of perziken of amandelen aten. Een dergelijk geval in Turkije betreft intoxicatie bij kinderen na het eten van minstens 10 abrikozenpitten waarin 2170 mg/kg cyanide aanwezig was. Helaas is uit deze beperkte data geen indicatie af te leiden over bij welke inname zich effecten (niet meer) voordoen.

In haar eindevaluatie concludeert de JECFA (1993) dat de beschikbare toxicologische studies geen informatie geven over de innameniveaus van cyanogene glycosiden of de hoeveelheid cyanide die

potentieel vrijkwam uit deze verbindingen. Vanwege dit ontbreken van kwantitatieve toxicologische en epidemiologische informatie, kon geen veilig niveau voor inname van cyanogene glycosiden worden afgeleid (JECFA 1993).

### **3. Evaluatie**

Voor acute expositie is geen adequate NOAEL beschikbaar op basis waarvan een acute grenswaarde afgeleid kan worden voor cyanide of voor cyanogene glycosiden zoals aanwezig in abrikozenpitten. Het risico zal afhangen van de snelheid waarmee cyanide vrijkomt onder de specifieke omstandigheden van de inname. Het is niet bekend hoe gehalten cyanide zoals gemeten met de gebruikte chemische bepalingsmethode, zich verhouden ten opzichte van de daadwerkelijk vrijkomende cyanide-dosis wanneer een consument abrikozenpitten opeet. Op basis van de beschikbare gegevens zijn dienaangaande geen verdedigbare aannames mogelijk. Vooralsnog gaan we er van uit dat de totale gemeten hoeveelheid cyanide beschikbaar komt bij consumptie (worst case).

Zoals gezegd ontbreken toxicologische gegevens op basis waarvan acute orale grenswaarde voor cyanide (Acute Reference Dose) kan worden afgeleid. Overall is het beeld van de acute toxiciteit van cyanide dat slechts een geringe marge bestaat tussen doseringen die acuut toxisch werken en doseringen die letaal zijn. Op basis van de beschikbare gegevens moet er rekening mee worden gehouden dat doses van slechts 0,6 mg/kg lichaamsgewicht/dag al dodelijk kunnen zijn voor volwassenen. Deze waarde is de laagste letale dosering voor de mens zoals opgegeven in de literatuur en bezit als zodanig slechts beperkte betrouwbaarheid (ondergrens van een range van gerapporteerde minimale letale doses). De gerapporteerde LD50-waarden voor proefdieren sluiten hier goed bij aan. Ten aanzien van mogelijke hogere gevoeligheid van kinderen ontbreken stofs specifieke gegevens. Gezien echter het werkingsmechanisme voor acute toxiciteit verwachten we niet dat kinderen aanzienlijk gevoeliger zijn dan volwassenen.

### **4. Referenties**

ATSDR (2004) Toxicological profile for cyanide. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 2004.

EEC (1988). Council Directive 88/388/EEC of 21 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States relating to flavourings for use in foodstuffs and to source materials for their production. Official Journal of the European Communities, 15.7.1988, L184/61-67.

EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on hydrocyanic acid in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. The EFSA Journal (2004) 105, 1-28.

IPCS (2004) Concise international chemical assessment document 61: hydrogen cyanide and cyanides: human health aspects. WHO International Program of Chemical Safety, Geneva.

JECFA (1993) Cyanogenic glycosides (monograph). WHO Additives Series 30.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

Sax (1999) Sax's dangerous properties of industrial materials, 10th Edition, R. J. Lewis (ed.). John Wiley & Sons, Inc