



Fødevarestyrelsen
Att.: Sandra Fisker Tomczyk
Stationsparken 31
2600 Glostrup
Danmark
Sendt pr. email: 291@fvst.dk

20. april 2020

MIST

Deres sagsnr. J.nr. 2020-29-35-00119/SANFI

Svar til høring om udkast til ændring af berigelsesforordningen for så vidt angår hydroxyanthracenderivater

DI Fødevarer og Nutraceutisk Industri takker for muligheden for at kommentere på udkastet til ændring af berigelsesforordningen for så vidt angår hydroxyanthracenderivater (HAD).

DI Fødevarer og Nutraceutisk Industri har sikkerhed og folkesundhed som højeste prioritet ved markedsføring af fødevarer og kosttilskud og vi støtter derfor alle tiltag i den retning. Vi er dog betænkelig ved om det fremsendte forslag står mål med hvad det skal løse eller om dette kan opnås ved mindre indgribende foranstaltninger.

Vi har følgende bemærkninger.

EFSA's vurdering bør opdateres

EFSA's vurdering blev offentliggjort i december 2017 og var baseret på dataindsamling, der løb indtil juni 2017. Det skal bemærkes, at en omfattende mængde af offentliggjorte toksikologiske undersøgelser af oprensede Aloe præparater, der var tilgængelige, ikke er inkluderet i EFSA's vurdering¹⁻⁶. Derudover skal det bemærkes, at der efter EFSA's vurdering i 2017 er publiceret yderlige relevante undersøgelser, der kan have betydning ved en opdatering af EFSA's vurdering⁷⁻¹⁰.

Vi vil også gerne henlede opmærksomheden på, at den nylige revision af EMA-monografien over *Cassia senna* L.; *Cassia angustifolia* Vahl, der blev offentliggjort den 2. april 2020, oplyser følgende: 'Senna bælge, ekstrakter deraf og adskillige HAD'er (undtagen sennosider, rhein og senbidiner) var mutagene og genotoksiske i flere *in-vitro* testsystemer. For senna og aloe-emodin blev dette imidlertid ikke påvist i *in-vivo* testsystemer'¹¹.

Dette indikerer en anden risikovurdering end hvad EFSA konkluderede i 2017.

Vi vil derfor opfordre Fødevarestyrelsen til at anmode Kommissionen om at anmode EFSA om en opdatering af vurderingen, inden Kommissionen fortsætter med nogen af de foreslåede foranstaltninger.

Tærskelværdi bør etableres for at sikre overblik over hvilke Aloe-produkter, der ikke er omfattet.

Forslaget omfatter forbud mod alle Aloe bladekstrakter, der indeholder HAD ("extracts from the leaf of Aloe species containing hydroxyanthracene derivatives").

Dette betyder, at det udelukkende er bladekstrakter fra Aloe uden indhold af HAD, der ikke vil være omfattet af forbuddet. Så vidt vi er orienteret, så indeholder alle Aloe-præparater dog HAD på detekter-bare niveauer. Selv når de er produceret fra bladets indre gel (som ikke indeholder HAD), eller når HAD fjernes ved hjælp af en række behandlingsteknikker fra hele



bladpræparater (affarvet Aloe), vil der forekomme minimale mængder HAD - som teknisk uundgåelige urenheder. EFSA har i deres vurdering ikke taget stilling til disse meget lave niveauer.

Det er vores forståelse, at Kommissionen ikke har til hensigt at lade forbuddet omfatte produkter, der er produceret fra bladets indre gel eller er affarvet hele blade.

Vi er blevet oplyst, at der findes flere potentielle modeller, der bruges til at etablere en tærskelværdi for HAD i Aloe-produkter. Det Internationale Aloe Science Council anvender en standard for det maksimale HAD-indhold (som aloin) på 10 ppm på præparatet. Dette kan bruges som en tærskel til at skelne om produkter falder inden for anvendelsesområdet eller ej. Produkter med lavere niveauer er på markedet, og ud fra indsamlede data synes et aloin-niveau på 0,5 ppm i det endelige produkt at være muligt for et antal kosttilskud. Dette ville resultere i HAD-eksponering i µg-området, som er langt lavere end naturlig eksponering af HAD gennem indtag af en række grøntsager. Hydroxyanthracenderivater findes i målbare mængder i ofte konsumerede grøntsager og bælgfrugter, såsom kål, salat, ærter og bønner. Eksempelvis er anthraquinoner til stede i ærter (0,04 mg / kg), kål (3,6 mg / kg), salat (5,9 mg / kg) og bønner (36 mg / kg)¹².

Kommissionen har oplyst, at EFSA ikke har kunnet fastsætte en tærskelværdi for sikkerhed i deres vurdering. Vi er dog blevet oplyst, at EFSA ikke har vurderet alle kilder til HAD-eksponering, og at EFSA heller ikke har anvendt den sædvanlige toksikologiske modellering for at vurdere risikoen for lav HAD-eksponering.

Dette er en væsentlig yderligere grund til at fastlægge tærskelværdi for Aloe-produkter.

Det må være muligt som led i en risikohåndtering at etablere en tærskelværdi for at give retssikkerhed til virksomheder om, hvilke produkter, der er omfattet og, hvilke produkter der ikke er omfattet.

En sådan tærskelværdi kan være baseret på det niveau, der er teknisk og praktisk muligt. Det er den normale fremgangsmåde, der følges for forurenende stoffer med en potentiel kræftfremkaldende, genotoksisk eller mutagen risiko. I sådanne tilfælde fastlægges en maksimal mængde på et niveau, der er så lavt som med rimelighed kan opnås.

Etableringen af en sådan tærskelværdi vil sikre, at produkter, der kun indeholder minimale uundgåelige mængder HAD, udelukkes fra forslaget, som vi forstår også var hensigten i første omgang.

Vi opfordrer derfor Fødevarestyrelsen til at anmode Kommissionen om at overveje etablering af tærskelværdi.

Forslag om forbud mod ekstrakter af alle Aloe striata subspecies (ssp) bør tages op til revurdering

I summary af vurderingen skriver EFSA *"Based on the data currently available, EFSA concluded that hydroxyanthracene derivatives should be considered as genotoxic and carcinogenic unless there are specific data to the contrary, such as for rhein, and that there is a safety concern for extracts containing hydroxyanthracene derivatives although uncertainty persists"*. Konklusionerne er taget på grundlag af tre centrale konklusioner i vurderingen: 1) Det blev vist, at Aloe-emodin var genotoksisk i mus, 2) Det blev vist, at ekstrakter af hele aloe blade var kræftfremkaldende i rotter og 3) Der var tegn på kræftfremkaldende virkning af den strukturelle analoge danthron i begge gnaverarter.

Undersøgelserne med emodin, aloe-emodin og danthron blevet udført med oprensede forbindelser i koncentrationer og varighed, som ikke er repræsentative for reel human eksponering. Dette er blevet fremhævet af forskellige toksikologer, efter offentliggørelsen af EFSA's vurdering. EFSA's konklusion om toksiciteten af Aloe-ekstrakter er eftersigende baseret på et begrænset

antal data og udført med ekstrakter, der ikke er vel karakteriseret.

I deres vurdering lægger EFSA stor vægt på undersøgelsen foretaget af Guo *et al* (2014). Vi har fået oplyst, at undersøgelsen har svagheder og en analyse af rå-data i denne undersøgelse rejser alvorlig tvivl om konklusionerne, som det også er blevet fremhævet af toksikologer. Resultatet af denne undersøgelse modsiger også alle andre tilgængelige bevis til støtte for Aloe's sikkerhed, og endnu vigtigere er, at det ikke kan tages som repræsentativt for alle de forskellige Aloe-ekstrakter, der bruges i dag.

Desuden bemærkes det, at EFSA i deres evaluering ikke var i stand til at vurdere et meget vigtigt element, som EFSA selv understreger i deres guideline "Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements" (2009). I afsnit 2.2.1. "Level A: Safety assessment based on available knowledge" fremgår: *"It is plausible that the kinetics as well as the expression of the inherent toxicity of a naturally occurring substance could be modified by the matrix in which it is present. Depending on the mechanism of action, this could result in the toxicity being unchanged, reduced or even increased. Research on individual substance/matrix interactions or botanical preparations cannot be used to draw general conclusions about intact botanicals, herbs and spices under all conditions of use, ingestion and metabolism. Where a matrix effect is advocated to support the safety of specific levels of substances (e.g. that data from a pure substance may overestimate effects of the substance in the botanical matrix), testing and/or other data should be provided to demonstrate the occurrence of the matrix effect of the preparation and its magnitude. A matrix effect should be judged on a case-by-case basis."*

Sådanne data havde EFSA ikke i tilstrækkelig grad adgang til ved vurderingen. Producenter vil være i stand til at generere data om de specifikke præparater, de producerer.

Vi opfordrer derfor Fødevarestyrelsen til at anmode Kommissionen om at overveje det hensigtsmæssige i et fuldstændigt forbud mod Aloe-ekstrakter fremfor at placere sådanne produkter i del C for at derved at gøre det muligt for virksomheder at levere data, der kan indgå i EFSAs endelige risikovurdering, som tilfældet er med andre planter.

Forslag om forbud forekommer uforholdsmæssigt, da der findes andre foranstaltninger til håndtering af risiko

De foranstaltninger til håndtering af risiko, som kan anvende i henhold til artikel 8 i Forordning 1925/2006 inkluderer et forbud (del A), begrænsning i anvendelsen (del B) eller en fælleskabsovervågning del C).

I udkastet foreslås den mest restriktive foranstaltning, nemlig et forbud. Dette er ikke i overensstemmelse med den måde, disse produkter i øjeblikket reguleres på nationalt niveau i nogle medlemslande.

For eksempel:

- I Belgien er brugen af Aloe spp. i kosttilskud eksplicit tilladt under følgende forhold: Den maksimale mængde anthranoïder (udtrykt som barbaloiner) må ikke overstige 14 mg (analyseresultater skal være tilgængelige for hver batch). Det skal angives i mærkningen, at produkterne ikke må indtages af børn under 12 år. Ligeledes skal en læge være konsulteret i tilfælde af graviditet eller amning. Ingen langtidsbrug uden rådgivning fra en ekspert.

Tilsvarende krav gælder for Cassia, Senna, Frangula og Rheum spp¹².

- I Frankrig er brugen af Aloe spp. i kosttilskud eksplicit tilladt under betingelsen, at HAD (aloiner) overvåges, og af mærkningen skal det fremgå, at produkterne ikke anbefales til børn under 12 år, gravide eller ammende kvinder og ikke egnet til langvarig brug. Den maksimale

mængde HAD er sat til 10 mg / dag (som aloin) for Aloe. Højere mængde er tilladt for Senna, Cassia og Rheum¹³.

- I Italien er brugen af Aloe spp. i kosttilskud også eksplicit tilladt og skal ledsages af en erklæring om, at produkterne ikke skal indtages af børn under 12 år. En læge skal være konsulteret i tilfælde af graviditet og amning. Produkterne må ikke bruges til længere periode uden at konsultere en læge. Lignende krav findes for andre planter ¹⁴.

Vi opfordrer derfor Fødevarestyrelsen til at anmode Kommissionen om at overveje andre og mere proportionelle foranstaltninger svarende til, hvad der allerede anvendes af medlemslandene.

Forslaget bør indeholde en overgangsperiode

Forslaget inkluderer ikke en overgangsperiode, og det vil derfor ikke være muligt at sælge produkter, der allerede er markedsført. Efter vores mening står det ikke mål med at foranstaltningen først offentliggøres nu, og hvor der ikke er foretaget nogen konsekvensanalyser.

Anvendelse af denne lovgivning kræver derfor ikke kun, at virksomheder stopper produktionen af berørte produkter og destruerer lagre af produkter, råvarer og etiketter, men også en tilbagetrækning af produkter fra markedet, hvor det indtil nu har været lovligt markedsført og i flere tilfælde i overensstemmelse med national lovgivning, der specifikt tillader markedsføring af sådanne produkter.

DI Fødevarer står selvfølgelig til rådighed for spørgsmål eller kommentarer, som dette høringssvar måtte give anledning til.

Referencer:

- 1) Herlihy et al. (1998). Effects of Aloe vera ingestion in the rat. II. Hormonal and metabolic characteristics. *Phytotherapy Research*, 12(5), 355-360.
- 2) Herlihy et al. (1998) Effects of Aloe vera ingestion in the rat. I. Growth, food and fluid intake and serum chemistry. *Phytotherapy Research*, 12(3), 183-188.
- 3) Sehgal et al. (2013) Toxicologic assessment of a commercial decolorized whole leaf Aloe vera juice, lily of the desert filtered whole leaf juice with aloesorb. *J Toxicol*, 2013, 802453.
- 4) Williams et al. (2010) Safety studies conducted on a proprietary high-purity Aloe vera inner leaf fillet preparation, Qmatrix. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*, 57(1), 90-98.
- 5) Sehgal et al. (2013) An in vitro and in vivo toxicologic evaluation of a stabilized Aloe vera gel supplement drink in mice. *Food Chem Toxicol*, 55, 363-370.
- 6) Shao et al. (2013) Safety of purified decolorized (low anthraquinone) whole leaf Aloe vera (L) Burm. F. juice in a 3-month drinking water toxicity study in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*. 57:21-31.
- 7) Hu et al. (2019) Absence of mutagenic and clastogenic effects of decolorized Aloe vera whole leaf juice concentrate in mammalian cells by the L5178Y/TK+/- mouse lymphoma assay. *Toxicology Letters*, 314(S1): S301.
- 8) Hu et al. (2020) Absence of in vivo genotoxicity of a purified Aloe vera whole leaf juice concentrate when tested in rats using the comet assay. In: *The Toxicologist: Supplement to Toxicological Sciences*, 174(1): 302
- 9) Hu et al. (2019) Establishment of a tolerable daily intake (TDI) for hydroxyanthracene derivatives (HAD) in Aloe vera by benchmark dose modelling (BMD). *Toxicology Letters*, 314(S1): S308
- 10) Martyn et al. (2019) Estimated intakes of Hydroxyanthracene Derivatives (HADs) from consumption of drinkable Aloe vera products on the EU market and foods consumed in the background diet. In: *The Toxicologist: Supplement to Toxicological Sciences*, 168(1): 209

- 11) EMA-HMPC. European Union herbal monograph on Senna alexandrina Mill. (Cassia senna L.; Cassia angustifolia Vahl)1, fructus Final. 25 September 2018. EMA/HMPC/228761/2016
- 12) Mueller et al. Occurrence of emodin, chrysophanol and physcion in vegetables, herbs and liquors, genotoxicity and anti-genotoxicity of the anthraquinones and of the whole plants, Food Chem Toxicol, 1999, 37(5), 481-491.
- 13) Koninklijk Besluit van 29 Augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten (B.S. 21.XI.1997).
- 14) Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur employ. JORF n°0163 du 17 juillet 2014 page 11922
- 15) Decreto ministeriale 10 agosto 2018. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. G.U. Serie Generale , n. 224 del 26 settembre 2018.

Med venlig hilsen



Michael Strube
Chefkonsulent
DI Fødevarer