



voedsel en waren autoriteit

office for risk assessment

Document type:	Opinion
Title:	Recommendations on risks of biogenic amines in cheese
Author:	Director of the Office for Risk Assessment of the Food and Consumer Product Safety Authority
Country:	The Netherlands
Please refer to this document as follows:	Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment of the VWA on risks of biogenic amines in cheese. VWA: The Hague, the Netherlands, 24 March 2010

Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment

To the Minister of Health, Welfare and Sport and the Minister of Agriculture, Nature and Food Quality

Subject

Recommendations on risks of biogenic amines in cheese

Biogenic amines are formed by micro-organisms degrading amino acids in food, which can occur during fermentation and spoilage. Biogenic amines have long been associated with disease, especially due to consumption of cheese and fish. Symptoms include headache, dizziness, intestinal problems, redness of skin, accelerated heartbeat and hallucinations. These symptoms are usually temporary. More severe cases of illness are reported in literature, but these are rare.

The level of biogenic amines present in fish is used as an indication of spoilage. Accordingly, some countries such as EU Member States and the US set product standards for biogenic amines in fish. No standards exist that are based on risk to human health. In 2007 the Food and Consumer Product Safety Authority (VWA) conducted research into the presence of biogenic amines in a wide variety of cheese. Very high levels were detected in some samples, which could pose a risk to consumers. The Chief Inspector for Public Health, Animal Health and Welfare, and Animal Feed has therefore requested a recommendation.

There is currently insufficient scientific data to substantiate any health-based standards for biogenic amines. However, more data is available on histamine, and provisional limits could be set for this amine. According to scientific reports, ingestion of 36 mg of histamine is the smallest amount that can lead to symptoms of illness in healthy people. This is lower for the approximately 1% of the population suffering from histamine intolerance. For tyramine, another common biogenic amine, patients prescribed monoamine oxidase inhibitors are considered high-risk.

Assuming a safety limit of 36 mg for a portion of up to 50 g of cheese, a reasonable value for a preliminary risk-based limit for the healthy population would be 720 mg/kg histamine. Because this limit is based on observations in humans, no safety margin applies. This does not apply to people suffering from histamine intolerance. As far as is known, the minimum levels for observable effects of other biogenic amines are significantly higher.

The Risk Assessment Agency of the VWA discussed the potential risk of biogenic amines with other EU Member States and the European Food Safety Authority (EFSA). EFSA is now working to gather the necessary information and is expected to set out its position shortly.

RECOMMENDATION

Pending the EFSA's decision on this matter, the risk of biogenic amines can be reduced by applying existing standards for histamine in fish and introducing a provisional limit of 720 milligrams of histamine in cheese per kilogram.

Advies over risico's van biogene amines in kaas

Biogene amines ontstaan in levensmiddelen bij afbraak van aminozuren door micro-organismen. Dit kan gebeuren tijdens fermentatie en bederf. Biogene amines worden al lang in verband gebracht met ziekteverschijnselen, vooral bij consumptie van kaas en vis. Symptomen zijn onder meer hoofdpijn, duizeligheid, darmklachten, roodheid van de huid, versneld hartritme en hallucinaties. Deze symptomen zijn doorgaans tijdelijk. Zwaardere ziektegevallen zijn in de literatuur beschreven, maar komen zelden voor.

Het gehalte aan biogene amines wordt gebruikt als indicatie voor bederf in vis. Daarom zijn er in sommige landen, zoals de EU-lidstaten en de VS, productnormen voor biogene amines in vis. Er zijn geen op gezondheidsrisico's gebaseerde normen. De VWA heeft in 2007 onderzoek verricht naar het voorkomen van biogene amines in een groot aantal soorten kaas. In enkele monsters zijn bijzonder hoge gehalten aangetroffen, die een risico voor de consument zouden kunnen vormen. De hoofdinspecteur veterinaire volksgezondheid, diergezondheid, dierwelzijn en diervoeder heeft daarom advies gevraagd.

Op dit moment zijn er onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar voor onderbouwing van op gezondheidsrisico's gebaseerde normen voor biogene amines. Over histamine is wat meer bekend en voor deze amine zou in afwachting van nader onderzoek een tijdelijke limiet kunnen worden ingesteld. Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat inname van 36 mg histamine de kleinste hoeveelheid is waarvoor bij gezonde mensen ziekteverschijnselen zijn gerapporteerd. Voor de ongeveer 1% van de bevolking die aan histamine-intolerantie leidt, is die hoeveelheid kleiner. Voor tyramine, een ander veel voorkomend biogeen amine, vormen patiënten die monoamineoxidaseremmers als medicijn gebruiken een categorie met een hoog risico.

Uitgaande van een veilige grens van 36 mg en van een maximale portiegrootte van 50 gram kaas, zou 720 mg/kg histamine een redelijke waarde zijn voor een voorlopige op risico gebaseerde limiet voor de gezonde bevolking. Hierbij is geen veiligheidsmarge aangehouden, omdat deze limiet is gebaseerd op waarnemingen bij de mens. Deze geldt niet voor mensen die aan histamine-intolerantie lijden. Voor zover bekend zijn ondergrenzen voor waarneembare effecten van andere biogene amines beduidend hoger.

Bureau Risicobeoordeling heeft het mogelijke risico van biogene amines besproken met andere EU-lidstaten en de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA). EFSA werkt nu aan het verzamelen van de benodigde informatie en komt op termijn met een standpunt.

ADVIES

In afwachting van het standpunt van EFSA kan worden overwogen het risico van biogene amines te verminderen door de bestaande normen voor histamine in vis te handhaven en voor kaas een tijdelijke actielimiet in te stellen van 720 milligram histamine per kilogram kaas.

Onderbouwing

De hoofdinspecteur veterinaire volksgezondheid, diergezondheid, dierwelzijn en diervoeder heeft de directeur bureau Risicobeoordeling gevraagd antwoord te geven op onderstaande vragen.

- Hoe groot is op basis van deze onderzoeksgegevens de kans dat de gemiddelde consument ziek wordt ten gevolge van residuen van biogene amines na consumptie van harde, blauwe, geaderde, geiten- dan wel andere kaas?
- Hoe groot is op basis van deze onderzoeksgegevens de kans dat de gevoelige consument ziek wordt ten gevolge van residuen van biogene amines na consumptie van harde, blauwe, geaderde, geiten- dan wel andere kaas?
- Indien een (gevoelige, dan wel gemiddelde) consument ziek wordt na kaasconsumptie ten gevolge van biogene amines, hoe ernstig zijn dan de gevolgen (mogelijk uitgedrukt in DALY's)?
- Zijn naar het oordeel van bureau Risicobeoordeling het histaminegehalte en het totale biogene aminegehalte in kaas relevante parameters bij de beoordeling of het product geschikt is voor humane consumptie?
- Zo ja, welke richtwaarden en grenswaarden voor zowel het totale biogene- aminegehalte als het histaminegehalte zouden dan moeten worden gehanteerd?

WERKWIJZE

Bureau Risicobeoordeling heeft RIVM-RIKILT Front Office Voedselveiligheid vragen gesteld, zie bijlage 1. De vragen zijn beantwoord in een rapport (bijlage 2). Partners van bureau Risicobeoordeling, verenigd in de EFSA (European Food Safety Authority) Microbiology Risk Assessment (MRA) Working Group, zijn met behulp van e-mails geraadpleegd en van verschillende kanten zijn reacties ontvangen. Op basis van de antwoorden van RIVM-RIKILT Front Office Voedselveiligheid en de Europese partners is door bureau Risicobeoordeling een notitie opgesteld die in de MRA Working Group is besproken. Vervolgens is het onderwerp in het EFSA Advisory Forum aan de orde geweest. EFSA heeft besloten een risicobeoordeling voor biogene amines uit te gaan voeren. Het is nog niet duidelijk op welke termijn EFSA deze risicobeoordeling zal voltooien.

ANTWOORDEN OP VRAGEN VAN DE HOOFDINSPECTEUR

Uit het literatuuronderzoek van bureau Risicobeoordeling en overleg met RIVM, bleek al snel dat volledige beantwoording van de vragen van de hoofdinspecteur niet mogelijk was, omdat de wetenschappelijke kennis daarvoor ontbreekt.

RIVM-RIKILT Front Office Voedselveiligheid heeft een rapport opgesteld op basis van alle bekende gegevens (bijlage 2). De antwoorden, die met de huidige kennis op de vragen van de hoofdinspecteur kunnen worden gegeven, luiden als volgt.

- De kans op ziekte is reëel voor consumenten van kazen met de hoogste gemeten gehalten aan biogene amines.
- De kans op ziekte is beduidend groter voor de gevoelige consument, die amines langzamer afbreekt dan gemiddeld of die medicijnen slikt die de afbraak van amines remmen.
- De gevolgen van ziekte veroorzaakt door biogene amines zullen vrijwel altijd kortdurend zijn en de ziektelast in DALY's zal daarom laag zijn.
- Het histaminegehalte en het totale biogene aminegehalte zijn relevante parameters niet alleen in kaas, maar ook in andere producten. Op dit moment is er onvoldoende wetenschappelijke informatie om normen te kunnen voorstellen aan de risicomanager. Wel zou op grond van de beperkte, beschikbare informatie een tijdelijke limiet van 720 mg/kg verdedigbaar zijn om de risico's te beperken totdat definitieve normen kunnen worden vastgesteld.

RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

Van een aantal biogene amines is bekend dat deze gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken, te weten: histamine, tryptamine, tyramine, cadaverine, putrescine, spermine en spermidine. Van histamine is bekend dat het tijdelijke ziekteverschijnselen kan veroorzaken, zoals duizeligheid, jeuk, hyperemie, flauwte, darmklachten, problemen bij het slikken en hoofdpijn. In de literatuur worden ondergrenzen genoemd in de orde van 36-250 mg. Ongeveer 1% van de bevolking, doorgaans mensen van middelbare leeftijd, heeft histamine-intolerantie.

Bovengenoemde verschijnselen treden dan op bij nog lagere inname dan de bovengenoemde ondergrens. Door de verscheidenheid van symptomen, die bovendien vrij specifiek zijn, wordt histaminevergiftiging vaak niet herkend. Tryptamine kan een versneld hartritme, snellere ademhaling en hallucinaties veroorzaken. Tyramine stimuleert de afgifte van noradrenaline en verhoogt daarmee de bloeddruk bij een minimale inname van 200-800 mg door gezonde volwassenen, maar al bij 6 mg in het geval van patiënten die monoamineoxidase-remmers gebruiken. Voor spermine is in ratten een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 11 mg/kg lichaamsgewicht vastgesteld en voor putrescine zijn in twee afzonderlijke studies waarden gevonden van 56 en 99 mg/kg lichaamsgewicht. Bij blootstelling aan hoge doses spermine werden diverse toxische effecten waargenomen, waaronder agressie, convulsies, gedeeltelijke verlamming van de achterpoten en effecten op diverse organen. Cadaverine had in ratten pas bij 2000 mg/kg lichaamsgewicht een acuut toxisch effect.

Enkele onderzoeken suggereren een verband tussen cadaverine, putrescine, spermine en spermidine en migraine. De minimale hoeveelheden waarbij deze vier verbindingen de gezondheid negatief beïnvloeden zijn echter dermate hoog dat ongewenste effecten uitzonderlijk worden geacht bij de normale consumptie van levensmiddelen waarin biogene amines voorkomen. Er is geen informatie beschikbaar over synergistische of cumulatieve effecten van verschillende combinaties van biogene amines.

BESTAANDE NORMEN

Alleen voor putrescine is door de EU een veilig geachte hoeveelheid vastgesteld, te weten 0,6 mg/kg lichaamsgewicht per dag (1). Deze limiet is gebaseerd op experimenten in ratten met een kortdurende inname en houdt een veiligheidsfactor van 100 aan ten opzicht van de NOAEL van 56 mg/kg lichaamsgewicht. Van deze limiet zijn geen productnormen afgeleid. De EU-verordening 2073/2005 aangaande microbiologische criteria noemt een limiet voor histamine van 200 mg/kg voor verse vis en 400 mg/kg voor gefermenteerde visproducten. Deze normen zijn echter bedoeld als maat voor de versheid en zijn niet gebaseerd op wetenschappelijke analyse van de effecten op de gezondheid van de consument. De Amerikaanse FDA (Food and Drug Administration) houdt een actieniveau aan van 500 mg/kg voor histamine in tonijn en heeft geen limieten voor andere producten.

BLOOTSTELLING

Het onderzoek van de VWA heeft aangetoond dat enkele van de 1920 onderzochte kazen bijzonder hoge gehalten aan biogene amines bevatten (2). Deze kazen waren in Nederland gekocht, maar waren afkomstig uit geheel Europa.

Vijf categorieën kazen werden onderscheiden: harde kaas, blauwe kaas, gaderde kaas, geitenkaas en overige kaas.

De voorgestelde grens van 720 mg/kg voor histamine werd overschreden in zes van de 906 monsters harde kaas (0,7%), één van 474 monsters blauwe kaas (0,2%) en in één van de 419 monsters gaderde kaas (0,2%). In geen van de 88 monsters geitenkaas en de 33 monsters uit de categorie 'overig' werd meer dan 720 mg/kg histamine gemeten. De aangetoonde hoeveelheden biogene amines waren maximaal 1848 mg/kg voor histamine, 1556 mg/kg voor putrescine, 69 mg/kg voor spermidine, 360 mg/kg voor spermine, 40 mg/kg voor tryptamine, 2130 mg/kg voor tyramine and 3177 mg/kg voor het totaal van deze verbindingen gecombineerd.

Portugese onderzoekers (pers. comm.¹) hebben histamine en tyramine in hoeveelheden groter dan 1000 mg/kg aangetroffen in rauwmelkse kazen die langer dan zes maanden waren gerijpt en grote hoeveelheden tyramine, putrescine en cadaverine in een kaas gemaakt van rauwe schapenmelk.

Het bovenstaande betekent dat een volwassene die 50 gram van een kaas met een van de hoogste histaminegehalten eet het risico loopt ziek te worden als gevolg daarvan. Het Zweedse lid van de EFSA MRA Working Group rapporteerde inderdaad het voorkomen van ziektegevallen als gevolg van de opname van biogene amines.

Aan de ene kant is in Nederland en de meeste andere lidstaten geen systeem aanwezig dat dergelijke ziektegevallen registreert. Ziektegevallen als gevolg van biogene amines worden daarom wellicht niet als zodanig

¹ Met R. Miranda, C. Santos en A. Brandão da Veiga, ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica, Direcção de Avaliação dos Riscos na Cadeia Alimentar, Lissabon, Portugal.

opgemerkt. Aan de andere kan zijn de symptomen van ziekte veroorzaakt door te hoge gehalten aan biogene amines bekend bij artsen en als dit veelvuldig zou voorkomen, dan zou dat probleem worden opgemerkt, bijvoorbeeld door het Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Het NVIC meldt desgevraagd in de periode van 2007 tot en met 2009, zeven meldingen van gevallen met de symptomen van 'scombroid fish poisoning' te hebben ontvangen. Vijf daarvan zijn opgetreden na de consumptie van tonijn, één na het eten van botervis en één na het drinken van een extract van een tropische plant. De toxicologe van het NVIC, ir. A.J.H.P. van Riel, was van mening dat histaminevergiftiging door de consumptie van kaas op een vergelijkbare wijze zou zijn opgemerkt. Patiënten die remmers van amineafbraak gebruiken, zouden op de hoogte moeten zijn van de levensmiddelen die voor hen een mogelijk risico met zich meebrengen. Histaminevergiftiging door het eten van kaas lijkt dus zelden voor te komen.

Hoogachtend,

Prof. dr. E.G. Schouten
Directeur bureau Risicobeoordeling

Bijlagen:

2

LITERATUURLIJST

1. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate D – Food Safety: production and distribution chain, D3 - Chemical and physical risks; surveillance. EU Synoptic Document: Provisional list of monomers and additives notified to the European Commission as substances which may be used in the manufacture of plastics intended to come in contact with foodstuffs. Brussels: European Commission, 25 July 2003.
2. Marvan S, Vollema AR, Radstake DJ. Biogenic amines in cheese. Fact sheet (voor intern gebruik). Zutphen: Voedsel en Waren Autoriteit, Afdeling Signalering & Ontwikkeling, Regio Oost, juni 2008. Projectnummer OT07101b.