



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8592

Herziening van de aanbevelingen betreffende een bijkomende inname van lycopeen en luteïne door voedingssupplementen

2 december 2009

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

In het kader van notificatie van voedingssupplementen en ingrediënten die lycopene en/of luteïne bevatten, heeft de Hoge Gezondheidsraad het nuttig geacht een advies uit te brengen over de limieten inzake bijkomende inname van deze voedingsstoffen. Hierbij werd rekening gehouden enerzijds met een lopende reglementaire procedure en anderzijds met recente gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

Pro memorie: de Belgische wetgeving heeft zich voorzien van een Koninklijk Besluit betreffende "het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd" (KB van 3 maart 1992 en latere wijzigingen). Het moest worden aangevuld met het Koninklijk Besluit van 12 februari 2009 en het Ministerieel Besluit van 19 februari 2009) houdende reglementering van de gehalten aan "andere stoffen dan nutriënten, planten of plantenbereidingen" in voedingssupplementen; beide desbetreffende stoffen horen hierbij. In een advies daaromtrent dd. 14 januari 2004 heeft de Hoge Gezondheidsraad gesteld dat de gewone dagelijkse inname van lycopene via de voeding gemiddeld 2,5 mg bedraagt en die van luteïne 2,0 mg (HGR, 2004). De Raad stelde toen voor deze stoffen binnen de volgende concentratielimieten aan voedingsmiddelen toe te voegen: 15 % van deze waarden voor de minimale inname en 150 % voor de maximale inname. Dit stemt in de praktijk overeen met de toegelaten dagelijkse bijkomende inname tussen 0,375 en 3,75 mg voor lycopene en van 0,3 tot 3 mg voor luteïne.

Ondertussen hebben verschillende overheden waaronder het JECFA (Joint FAO/WHO Expert Evaluation Committee on Food Additives) en het AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) hogere bijkomende inname dosissen aangevoerd. Daarnaast heeft de Europese Commissie opmerkingen geformuleerd tijdens de notificatieprocedure van het ontwerp KB door België. Daarom werd elke vermelding in verband met lycopene en luteïne in het ontwerp KB geschrapt. Er wordt bijgevolg momenteel geen limiet inzake bijkomende inname van deze "andere stoffen" via voedingssupplementen door België aanbevolen.

Anderzijds verplicht een Europese Richtlijn (1925/2006) de lidstaten, die het gebruik van "andere stoffen" in voedingssupplementen wensen te beperken, enkel overwegingen in verband met "voedselveiligheid" in acht te nemen (EC, 2006).

Om de maximale waarden voor bijkomende inname van deze beide stoffen te bepalen, werd het dossier aan de permanente werkgroep VGVV (Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen) toevertrouwd.

Het advies berust op de beschikbare wetgeving, studies en rapporten van verschillende internationale instanties en onderzoek van de wetenschappelijke en grijze literatuur.

2. CONCLUSIE

In verband met lycopene, sluit de Hoge Gezondheidsraad zich aan bij de beschikking van de Europese Commissie van 23 april 2009, gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie op 28 april 2009 (EC, 2009a), die het in de handel brengen van lycopene als voedselingrediënt voor gebruik in levensmiddelen toelaat op voorwaarde dat het maximale gehalte aan lycopene in voedingssupplementen 15 mg per door de fabrikant aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt. Hij stelt voor dit gegeven in het Ministerieel Besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen dan nutriënten en planten of plantenbereidingen bevatten (B.S. 18/03/2009) op te nemen door in de bijlage de volgende gegevens onder de rubriek "lycopene" in te lassen:

1. "het innemen van de in de etikettering, de presentatie of in de reclame aanbevolen dagelijks te gebruiken portie, moet voor gevolg hebben dat de daardoor ingenomen hoeveelheid van de "andere stof" conform is met de volgende minimale en maximale gehalten":

- **minimum: 2,5 mg/dag;**

- **maximum: 15 mg/dag.**

2. "onverminderd de algemene en bijzondere bepalingen inzake etikettering, presentatie en reclame voor voedingsmiddelen moeten de voedingssupplementen een vermelding van de volgende strekking bevatten": NIHIL.

3. "andere voorwaarden": **de chemische vorm van lycopene moet er één zijn van die welke aan de Wetgeving op de "Novel Food" van de Europese Unie beantwoorden.**

In verband met luteïne is de Raad van oordeel dat men redelijkerwijze een waarde van 10 mg/dag kan voorstellen als maximale bijkomende dagelijkse inname die geen risico voor de gezondheid inhoudt. Hij stelt voor dit gegeven in het Ministerieel Besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen dan nutriënten en planten of plantenbereidingen bevatten (B.S. 18.03.2009) op te nemen door in de bijlage de volgende gegevens onder de rubriek "luteïne" in te lassen:

1. "het innemen van de in de etikettering, de presentatie of in de reclame aanbevolen dagelijks te gebruiken portie, moet voor gevolg hebben dat de daardoor ingenomen hoeveelheid van de andere stof conform is met de volgende minimale en maximale gehalten":

- **minimum: 2 mg/dag;**

- **maximum: 10 mg/dag.**

2. "onverminderd de algemene en bijzondere bepalingen inzake etikettering, presentatie en reclame voor voedingsmiddelen moeten de voedingssupplementen een vermelding van de volgende strekking bevatten": NIHIL.

3. "andere voorwaarden": NIHIL.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

VBMD	Voedingsmiddelen Bestemd voor bijzondere Medische Doeleinden
ADI	Aanvaardbare Dagelijkse Inname
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
CWD	<i>Cold Water Dispersible</i>
MLD	Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRAS	<i>Generally Recognised As Safe</i>
KWD	in Koud Water Dispergeerbaar

NATCOL	<i>Natural Food Colours Association</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

3.1 Methodologie

Het advies berust op de beschikbare wetgeving, studies en rapporten van verschillende internationale instanties en onderzoek van de wetenschappelijke en grijze literatuur.

3.2 Elaboration

3.2.1 Lycopen

In verband met **lycopen** werden in het bijzonder recente gegevens, werken en verslagen in overweging genomen voor de uitwerking van dit verslag.

Eerst en vooral dient eraan herinnerd te worden dat lycopen uit tomaten sinds meerdere jaren als voedingskleurstof toegelaten is zowel door de Europese Unie als in de Verenigde Staten. Reeds in 1975 was het Scientific Committee on Foods van de Europese Unie (SCF, 1975) van oordeel dat een Aanvaardbare Dagelijkse Inname (ADI) onmogelijk kon bepaald worden voor lycopen maar vond dat het gebruik van lycopen, bereid op basis van natuurlijke voedingsmiddelen door fysische middelen, aanvaardbaar was voor zover de toegevoegde hoeveelheid niet significant verschillend was van de verbruikte hoeveelheid via de meest relevante gebruikelijke voedingsmiddelen. Dit advies werd in 1989 door hetzelfde SCF bevestigd (SCF, 1989). In 1999 werd het SCF geraadpleegd in verband met de evaluatie van synthetisch lycopen en kwam tot het besluit dat het als voedingsbestanddeel onaanvaardbaar is omwille van onzekerheden omtrent de stabiliteit en de toxiciteit ervan (SCF, 1999).

In 2004 heeft het Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA, 2004a) zich uitgesproken over het gebruik van lycopen uit *Blakeslea trispora* (een schimmel) als voedselingrediënt en een zeker voorbehoud voor inname dosissen van 20 mg/dag geuit. In een later verslag van 2005 (AFSSA, 2005) heeft het Agentschap een synthese van de verschillende vorige adviezen gemaakt en op een grondigere manier de hele problematiek herbeschouwd. Het komt tot de conclusie dat het noch nodig noch nuttig is een totaal verbruik ook via voedingssupplementen van 20 mg lycopen/dag te overschrijden.

In 2006 stelt het Joint FAO/WHO Expert Evaluation Committee on Food Additives (JECFA, 2006a) een ADI voor lycopen van synthetische of natuurlijke oorsprong (uit *Blakeslea trispora*, een schimmel) tussen 0 en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag vast. Een dergelijk niveau stemt overeen met 30 mg lycopen/dag voor een mens van 60 kg. Een tijd later heeft de Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Foods van de EFSA (EFSA, 2008a) deze ADI van 0,5 mg/kg/dag gevalideerd voor alle bronnen van lycopen, ook dat uit tomaat, op basis van een NOAEL-waarde van 50 mg/kg/dag (*No-Observed-Adverse-Effect Level*) en bij toepassing van een veiligheidsfactor van 100.

In 2008 laten verschillende beschikkingen van de Europese Commissie het gebruik van lycopen als nieuw voedselingrediënt (Novel Food) in bepaalde voedingsmiddelen toe. Drie toelatingen hebben betrekking op een "in koud water dispergeerbaar, KWD" of "*cold water dispersible, CWD*" lycopen bekomen door biosynthese door de schimmel *Blakeslea trispora* (volgens de zelfde weg als lycopen uit tomaat) gevolgd door een extractie-, purificatie- en cristallisatieproces (10 april 2008 en 4 december 2008; dossiers ingediend door de firma's BASF, DSM Nutritional Products en Vitatene Antibiotics). De vierde toelating betreft een lycopenoleohars uit tomaat (24 april 2008, dossier ingediend door de firma LycoRed), bekomen door (oplosmiddelen)extractie uit tomaten (*Lycopersicon esculentum*). In 2009 laat een nieuwe beschikking van de Europese

Gemeenschap het op de markt brengen van synthetisch lycopeen als nieuw ingrediënt toe (30 april 2009, dossier ingediend door de firma DSM Nutritional Products).

Uit de huidige gegevens blijkt dat de lycopenen van verschillende oorsprong als “nutritioneel gelijkwaardig” kunnen worden beschouwd en dat ze dezelfde “biologische beschikbaarheid” zouden hebben. Anderzijds wordt de stabiliteit van sommige bereidingen door de toevoeging van antioxidantia gewaarborgd.

Tabel 1 vermeldt enkele elementen betreffende de chemische samenstelling van de verschillende verhandelde lycopenen (EFSA, 2008a, 2008b, 2008c en 2008d):

Tabel 1: Comparison of the chemical compositions of synthetic lycopene, lycopene from tomatoes and lycopene from B. trispora (EFSA, 2008a, b, c et d).

	<i>Synthetic lycopene (present opinion)</i>	<i>Synthetic lycopene*</i>	<i>Lycopene from tomatoes*</i>	<i>Lycopene from B. trispora**</i>
<i>Purity</i>	≥ 96%	≥ 96%	≥ 5% of total colouring matters***	≥ 95%
<i>Impurities, other pigments</i>	Up to 0.15% Apo-12'-lycopenal	Up to 0.3% of C ₂₅ aldehyde = Apo-12'-lycopenal	Other pigments, oils, fats, waxes and natural flavours	Other carotenoids
<i>All-trans isomer</i>	>70%	>70%	94-96%	≥ 90%
<i>5-cis isomer</i>	<23%	<25%	3-5%	
<i>9-cis isomer</i>	<1%	<1%	0-1%	1-5%
<i>13-cis isomer</i>	<1%	<1%	1%	
<i>Other cis-isomers</i>	<5%	<3%	<1%	
<i>Formulation</i>	5 - 10% lycopene with corn starch, gelatine and stabilizers such as ascorbyl palmitate and α-tocopherol	10% lycopene with ascorbyl palmitate (5%) and α-tocopherol (1.5%)	Oleoresin: 2-3% lycopene Powder: 5% lycopene	5 or 20% oil suspension with α-tocopherol (1% of lycopene level) 10-20% CWD product

* SCF, 1999

** EFSA, 2005a,b.

*** Lycopene oleoresin from tomatoes might also be prepared using an additional concentration step to obtain an oleoresin that contains 60-70 % lycopene.

Op kwantitatief vlak en na vereiste evaluatie door de Europese Commissie werd de lijst van voedingsmiddelen waaraan synthetisch lycopeen (EC, 2009a) of lycopeen uit tomaat (EC, 2009b) mag worden toegevoegd bepaald zoals weergegeven in tabel 2(EC, 2009a).

Tabel 2: Lijst van levensmiddelen waaraan synthetisch lycopene mag worden toegevoegd (EC, 2009a).

Lijst van levensmiddelen waaraan synthetisch lycopene mag worden toegevoegd

Levensmiddelen categorie	Maximaal lycopenegehalte
Op vruchten-/groentesap gebaseerde dranken (inclusief concentraten)	2,5 mg/100 g
Dranken die zijn afgestemd op grote spierinspanning, vooral voor sportbeoefenaars	2,5 mg/100 g
Voedingsmiddelen die zijn bestemd om in energiebeperkte diëten te worden genuttigd voor gewichtsvermindering	8 mg per maaltijdvervanger
Onbijtgranen	5 mg/100 g
Vetten en dressings	10 mg/100 g
Soepen met uitzondering van tomatensoepen	1 mg/100 g
Brood (inclusief bros gebakken brood)	3 mg/100 g
Dieervoeding voor medisch gebruik	Overeenkomstig de specifieke voedingsbehoeven
Voedingssupplementen	15 mg per door de fabrikant aanbevolen dagelijkse dosis

In de vier bovenvermelde gevallen heeft de EFSA de leveranciers verzocht een monitoringprogramma van hun ingrediënten, na het in de handel brengen, op te stellen. Het programma omvat de verzameling van informatie over de gebruiksniveaus van lycopene in levensmiddelen. Tegen het jaar 2014 en rekening houdend met de ingezamelde gegevens zullen de verstrekte toelatingen opnieuw geëvalueerd worden.

Deze voorzorgsmaatregelen worden verklaard door de wil van de EFSA om een overdreven lycopeneverbruik te voorkomen. Volgens deze overheid (EFSA, 2008b) zou de totale dagelijkse blootstelling van verschillende bevolkingen aan lycopene gebruikt als voedingsmiddelenkleurstof mogelijk gemiddeld tussen 2 en 6 mg liggen en 23 mg bereiken voor de hoge verbruiksniveaus. Bovendien wordt een soms hoge gezamenlijke blootstelling te wijten aan zowel natuurlijke voedingsbronnen als voedingsmiddelenkleurstoffen gaande tot 43 mg lycopene per dag door de groep experts niet uitgesloten. Dit ingrediënt is inderdaad niet alleen aanwezig in tomaten (met inbegrip van producten op basis van tomaten zoals ketchup en tomatenpuree), groenten en andere vruchten zoals watermeloen, roze pompelmoes en papaja maar is ook als voedingsmiddelenkleurstof toegelaten. Het kan dus aan voedingsmiddelen en dranken zoals niet-alcoholische gearomatiseerde dranken, ingeblikt fruit, suikerwaren, sauzen, jam en gelei worden toegevoegd. EFSA is van oordeel dat niet-alcoholische gearomatiseerde dranken de belangrijkste mogelijke bron vormen, met een bijdrage tot 66 % van het totaal verbruik van lycopene bij volwassenen en meer dan 90 % bij kinderen (EFSA, 2008a).

Tabel 3: Overzicht van de recente blootstellingschattingen aan lycopeen afkomstig van verschillende voedingsbronnen (EFSA, 2008a, b, c, d).

Source of lycopene	Average (mg/day)	High (mg/day)
Naturally occurring	0,5 – 5	8 – 20
Enriched foods	8 – 19	23 – 37
Enriched foods	12	12
Supplements	0 (no supplement use)	8 – 15
Food Colour	2 – 6	11 – 23*
Enriched food CWD	1,3 – 3,5	4 - 8

* based on the 97,5th percentile intake estimates

Tot slot en rekening houdend met alle hierboven samengevatte recente studies sluit de Hoge Gezondheidsraad zich aan bij de beschikking van de Europese Commissie van 23 april 2009, gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie op 28 april 2009 (EC, 2009a) die het in de handel brengen van lycopeen als voedselingrediënt voor gebruik in levensmiddelen volgens de specificaties van bijlage “II” zoals overgenomen in bovenstaande tabel toelaat. Hierin wordt gepreciseerd dat het maximaal gehalte aan lycopeen in **voedingssupplementen** 15 mg per door de fabrikant aanbevolen dagelijkse dosis bedraagt. Anderzijds, in het bijzonder geval van “voedingssupplementen” en in de geest van de vigerende Belgische wetgeving (KB van 3 maart 1992), is de Raad van oordeel dat ook een minimale limiet van bijkomende nutritioneel significante inname dient te worden bepaald en stelt als waarde de geschatte gebruikelijke gemiddelde inname via de voeding voor (2,5 mg/dag).

De Raad stelt voor dit gegeven in het Ministerieel Besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen dan nutriënten en planten of plantenbereidingen bevatten (B.S. 18.03.2009) op te nemen door in de bijlage de volgende gegevens onder de rubriek “lycoppeen” in te lassen:

1. “het innemen van de in de etikettering, de presentatie of in de reclame aanbevolen dagelijks te gebruiken portie, moet voor gevolg hebben dat de daardoor ingenomen hoeveelheid van de “andere stof” conform is met de volgende minimale en maximale gehalten”:

- **minimum: 2,5 mg/dag;**

- **maximum: 15 mg/dag.**

2. “onverminderd de algemene en bijzondere bepalingen inzake etikettering, presentatie en reclame voor voedingsmiddelen moeten de voedingssupplementen een vermelding van de volgende strekking bevatten”: NIHIL.

3. “andere voorwaarden”: **De chemische vorm van lycoppeen moet één zijn van die welke aan de Wetgeving op de “Novel Food” van de Europese Unie beantwoorden.**

* * *

3.2.2 Luteïne

In verband met **luteïne** werden in het bijzonder recente gegevens, werken en verslagen in overweging genomen voor de uitwerking van dit verslag.

Luteïne uit natuurlijke voedingsmiddelen (fruit en planten), gras, luzerne (alfalfa) en *Tagetes Erecta* (marigold flowers of afrikaantje) wordt door de Europese Unie als voedingsmiddelenkleurstof (E161b) toegelaten. Deze werd chemisch en technisch geëvalueerd (JECFA, 2004).

In 2004 kent de FDA aan “kristallijne” (“vrije” of “niet-veresterde”, uit *Tagetes erecta*) luteïne het “GRAS: *Generally Recognised As Safe*” statuut toe als ingrediënt van verschillende

voedingsmiddelen en dranken op basis van het verslag van een groep experts opgericht door de firma Kemin Health LC (FDA, 2004). Even later komt ze tot de conclusie dat er geen voldoende bewijs is om de gezondheidsbewering te valideren die verzekert dat luteïne en zeaxanthine (een isomeer van luteïne) tot de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) bijdragen. Dit onderwerp heeft de aandacht van de oftalmologen getrokken (EFSA, 2008e). Dit advies is gedeeltelijk in tegenspraak met dat van het AFSSA dat in 2002 de aangevoerde bewijzen als onvoldoende beschouwde om te beweren dat luteïne de goede werking van het oog bevorderde maar dat in 2004 zijn woorden intrekt en de bewering die zegt "luteïne draagt bij tot de bescherming van het netvlies en de ooglens tegen oxidatie" valideert (AFSSA, 2004b).

Het gezamenlijk comité van experts FAO/WHO (JECFA, 2006b en 2006c) heeft zich herhaaldelijk gebogen over de xanthofyllen en heeft voor luteïne (uit *Tagetes erecta*) een ADI van 0 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag voorgesteld, een waarde gebaseerd op een NOAEL-waarde van 200 mg/kg lichaamsgewicht/dag en een veiligheidsfactor van 100. Voor een persoon van 60 kg betekent het dat er geen ongunstige effecten zijn in geval van dagelijkse luteïne-inname van 120 mg.

De EFSA daarentegen (EFSA, 2006) wijst erop dat luteïne uit *Tagetes erecta* of uit natuurlijke stammen van fruit en voedingsplanten volledig veilig is bij inname niveaus die overeenstemmen met die welke in de gebruikelijke voeding worden teruggevonden. Bij deze gelegenheid werd het menselijke luteïneverbruik (ook dat afkomstig van eieren en gevogelte die meestal verrijkt worden aan luteïne) geschat op een hoeveelheid gelegen tussen 0,8 en 2,5 mg/dag. In dat verslag verzet de EFSA zich niet tegen een voorstel om luteïne in voedingsmiddelen bestemd voor bijzondere medische doeleinden (VBMD) toe te voegen bij doseringen die tot een dagelijkse inname van 0,5 tot 2 mg luteïne zouden leiden. Het verbruik van luteïne door het gebruik ervan als voedingsmiddelenkleurstof is niet goed gekend maar zou meerdere mg kunnen bereiken, in het bijzonder bij kinderen. Bij deze laatste zou het tot 15 mg kunnen gaan omwille van het verbruik van niet-alcoholische gearomatiseerde dranken en van suikergoed (schatting van NATCOL: Natural Food Colours Association. Niet-gepubliceerde resultaten).

Een compilatie van meerdere studies inzake supplementatie met luteïne bij volwassenen bij dosissen gaande van 8 tot 40 mg/dag heeft Shao en Hathcock (2006) in staat gesteld een aanvaardbaar inname niveau van 20 mg *all trans* luteïne/dag voor te stellen; deze vorm wordt in deze studies meestal gebruikt. Hiernavolgende tabel geeft een overzicht van de belangrijkste gegevens van de bij deze gelegenheid geëvalueerde studies:

Tabel 3: Published safety observations for human lutein supplementation (Shao & Hancock, 2006).

Study	Study population	Dosage and study design	Duration (days)	Key observations.	NOAEL Considerations
Dagnelie et al. (2000) n = 16	Retinitis pigmentosa patients	40 mg/d [followed by 20 mg/d] <i>all-trans</i> lutein, open label conducted via the internet	9 wk (63 d) [17 wk (119 d)]	Serum lutein not analyzed; participants submitted subjective reports of vision changes; two participants reported deterioration in vision	40 mg, but lack of a randomized, double-blind, controlled trial argues against use of this study for the identification of an OSL
Bahrāmī et al. (2006) n = 34	Retinitis pigmentosa patients	10 mg/d [followed by 30 mg/d] <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled, conducted via the internet	12 wk (84 d) [12 wk (84 d)]	Serum lutein not analyzed; participants submitted subjective reports of vision changes	30 mg, but lack of relevant clinical measurements (e.g. serum levels) and disease nature of subjects argues against the use of this study for identification of an OSL.
Thürmann et al. (2005) n = 8	Healthy adults	20.5 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	42 d	Significant 9-fold increase in serum lutein (to 1320 nmol/L); no adverse effects observed	20.5 mg in healthy adults, acceptable duration of exposure but small sample size; this study could serve as the basis for the human OSL
Aleman et al. (2001) n = 29	Healthy adults and patients with retinal degeneration	20 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	6 mo (180 d)	Significant 4.6-fold increase in serum lutein (to 1062.5 nmol/L); half the subjects experienced significant increase in macular pigment optical density (MPOD); no adverse effects reported	20 mg, substantial duration of exposure and larger sample size; based on the findings from studies above, this study is chosen to serve as the basis of the human OSL
Olmedilla et al. (2002) n = 90	Healthy adults	15 mg/d lutein (12 mg <i>trans</i> , 3 mg <i>cis</i>); randomized, controlled	20 wk (140 d)	Significant 5-fold increase in serum lutein (to 1250 nmol/L); carotenoderma observed in 40% of subjects; no other adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Granado et al. (1998) n = 18	Healthy adults	15 mg/d lutein (as mixed lutein esters); randomized, controlled	4 mo (120 d)	Significant 5-fold increase in serum lutein (to 1370 nmol/L); carotenoderma observed in 40% of subjects; no other adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Hininger et al. (2001) n = 42	Healthy men	15 mg/d lutein (as marigold flower extract); randomized, controlled	12 wk (84 d)	Significant 4.3-fold increase in serum lutein (to 940 nmol/L); no adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Hughes et al. (2000) n = 21	Healthy adults	15 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	26 d	Significant 4.7-fold increase in serum lutein (to 1753 nmol/L); no adverse effects reported	15 mg, supports the OSL selected
Olmedilla et al. (2003) n = 6	Cataract patients	15 mg/d lutein (12 mg <i>trans</i> , 3 mg <i>cis</i>); randomized, controlled	24 mo (730 d)	Significant 2-fold increase in serum lutein (to 630 nmol/L); no adverse effects observed	15 mg, supports the OSL selected
Zhao et al. (2006) n = 8	Healthy postmenopausal women	12 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	8 wk (57 d)	Significant 5.1-fold increase in serum lutein (to 1500 nmol/L); significant decrease in endogenous DNA damage vs. placebo; no adverse effects reported	12 mg, supports the OSL selected
Richer et al. (2004) n = 59	AMD patients	10 mg/d <i>all-trans</i> lutein; randomized, controlled	12 mo (365 d)	Serum lutein not analyzed; patients experienced significant 40% increase in MPOD; no significant difference in adverse effects vs. placebo	10 mg, supports the OSL selected
Roodenburg et al. (2000) n = 15	Healthy adults	8 mg/d lutein (as lutein esters); randomized, controlled	7 d	Significant 2.1-fold increase in serum lutein (to 365 nmol/L); no adverse effects reported	8 mg, supports the OSL selected

A. SHAO, L. N. HANCOCK / JOURNAL OF AGRICULTURAL FOOD CHEMISTRY 54(12): 4307-4312 (2006)

Recentere studies inzake supplementatie of andere studies die in de compilatie van Shao en Hatchcock (2006) niet vermeld staan, hebben voornamelijk tot doel gunstige effecten van luteïne op biologische (biomerkers van luteïne, antioxiderend effect) of klinische parameters (bescherming tegen LMD en cataract, oogscherpte) aan te tonen. Hierbij hebben gespecialiseerde onderzoekers de volgende dosissen gekozen als bijkomende dagelijkse inname van luteïne: 6 mg (Bartlett en Eperjesi, 2007), 9 mg (Cardinault et al., 2003), 10 mg (Huang et al., 2008; Parisi et al., 2008; Khachik et al., 2006; Schalch et al., 2007) en 12 mg (Johnson et al., 2008; Lei et al., 2009; Ma et al., 2009). Luteïne werd ofwel alleen ofwel samen met andere antioxidantia en/of nutriënten (groene thee-extract, vitaminen en mineralen, zeaxanthine, omega-3 vetzuren) toegediend.

In eenzelfde gedachtegang bestudeert de AREDS 2 studie, die op de bekende AREDS studie volgt, de effecten van de dagelijkse toediening van 10 mg luteïne op de ontwikkeling van LMD. Pro memorie: het National Eye Institute van de Verenigde Staten heeft in 2001 een nationale klinische studie uitgevoerd, genoemd Age-Related Eye Disease Study (AREDS) waarbij een specifieke formulering bestaande uit hoge dosissen antioxiderende vitaminen C en E, bèta caroteen en zink werd bestudeerd. Deze heeft aangetoond dat bij personen met een hoog risico van ontwikkeling van droge LMD en die deze vitamineformulering innamen het progressierisico van de ziekte naar het gevorderd stadium alsook het bijkomende zichtverlies met 25 % verlaagd was. Vervolgens heeft hetzelfde Instituut de AREDS 2 studie ontwikkeld die de in de eerste studie bekomen resultaten verfijnt door de toevoeging van luteïne, zeaxanthine en omega-3 vetzuren DHA en EPA (uit visoliën) aan de oorspronkelijke formulering. De voornaamste doelstelling bestond erin te bepalen of de toevoeging van deze nutriënten het progressierisico van de ziekte naar het gevorderde stadium verder verlaagt. In eenzelfde gedachtegang maakte de LAST studie (Lutein Antioxidant Supplementation Trial), een van de eerste studies gestart in dat domein bij patiënten met LMD, gebruik van een voedingssupplement dat 10 mg luteïne bevatte (Richer et al., 2004).

Ter bevestiging van de relevantie van deze innamenniveaus hebben onderzoeksgroepen die in samenwerking met oftalmologen werken de effecten van de toediening van 2,5, 5 en 10 mg luteïne/dag gedurende 6 maanden aan personen van 60 jaar en meer met of zonder LMD bestudeerd. Zij vermelden geen tekens van toxiciteit of nevenwerkingen voor de hoogste innamen (Khachik et al., 2006; Rosenthal et al., 2006).

Tot slot en rekening houdend met alle hierboven samengevatte recente werken bestaat er op dit ogenblik geen belangrijk element tegen een bijkomende toediening van luteïne in een innamenrange gelegen tussen 2,5 en 12 mg/dag. De innamendosis van 10 mg/dag dringt zich echter op in talrijke studies met klinische doelstelling als dominante keuze van vakspecialisten. De bedoeling van een voedingssupplement ligt er zeker niet in klinische effecten op te eisen. In afwezigheid van studies die hogere innamedosissen toepassen, lijkt het op dit ogenblik redelijk deze waarde van 10 mg/dag als maximale bijkomende dagelijkse inname van luteïne voor te stellen, die geen enkel risico voor de gezondheid inhoudt. In dezelfde geest als hierboven aangehaald kan een minimale waarde van nutritioneel significante inname op 2 mg/dag worden vastgesteld.

De Raad stelt voor dit gegeven in het Ministerieel Besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen dan nutriënten en planten of plantenbereidingen bevatten (B.S. 18/03/2009) op te nemen door in de bijlage de volgende gegevens onder de rubriek "luteïne" in te lassen:

1. "het innemen van de in de etikettering, de presentatie of in de reclame aanbevolen dagelijks te gebruiken portie, moet voor gevolg hebben dat de daardoor ingenomen hoeveelheid van de "andere stof" conform is met de volgende minimale en maximale gehalten":

- **minimum: 2 mg/dag;**
- **maximum: 10 mg/dag.**

2. “onverminderd de algemene en bijzondere bepalingen inzake etikettering, presentatie en reclame voor voedingsmiddelen moeten de voedingssupplementen een vermelding van de volgende strekking bevatten”: NIHIL.
3. “andere voorwaarden”: NIHIL.

4. REFERENTIES

- AFSSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'emploi du lycopène dérivé de *Blakeslea trispora* comme ingrédient alimentaire. 2004a.
Available from: URL:
<http://www.lrbeva.com/upload/veille_reg/LYCOPENE_NOVEL_FOOD_JUIN04.PDF>
- AFSSA – Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des justifications scientifiques des allégations « la lutéine contribue à protéger la rétine et le cristallin de l'oxydation », « la lutéine renforce la protection de la rétine et du cristallin contre l'oxydation », « la lutéine est l'un des constituants majeurs de la rétine et du cristallin », « la lutéine, constituant majeur de la rétine et du cristallin, contribue à protéger la rétine et le cristallin de l'oxydation » relatives à un complément alimentaire contenant de la lutéine sous forme libre. 2004b.
Available from: URL:
<[http://www.proteines-veille.fr/foodsafety/veilledemo.nsf/5603033c88d84d42c1256e5a005c4106/4d37884cb1c305e8c1257117005e75d5/\\$FILE/NUT22321-22322.pdf](http://www.proteines-veille.fr/foodsafety/veilledemo.nsf/5603033c88d84d42c1256e5a005c4106/4d37884cb1c305e8c1257117005e75d5/$FILE/NUT22321-22322.pdf)>
- AFSSA - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Avis de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'emploi du lycopène à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire. 2005.
Available from: URL:
<http://www.lrbeva.com/upload/veille_reg/NUT2004sa0336%5B1%5Dlycopene.pdf>
- AREDS - Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 Arch. Ophthalmol. (2001), 119(10), 1417-36; Arch. Ophthalmol. (2001), 119(10), 1533-4; Arch. Ophthalmol. (2002), 120(1), 100-1; Arch. Ophthalmol. (2002), 120(7), 997; discussion 997-9. Arch. Ophthalmol. (2002), 120(11), 602. J Fam. Pract. (2002), 51(2), 105.
Available from: URL:
<<http://www.nei.nih.gov/amd/>>
- Bartlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr 2007 Sep;61(9):1121-7.
- Cardinault N, Gorrard JM, Tyssandier V, Grolier P, Rock E, Borel P. Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects. Exp Gerontol 2003 May;38(5):573-82.
- EC – European Commission. Regulation (EC) No 1925/2006 of the European

Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official Journal of the European Union L404 of 30 december 2006. p. 26.

- EC – Europese Commissie. Beschikking van de commissie van 23 april 2009 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van lycopenen als nieuw voedsel ingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie L106/55 van 28 april 2009.
Available from: URL:
<<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:106:0055:0059:NL:PDF>>
- EC – Europese Commissie. Beschikking van de commissie van 28 april 2009 tot verlening van een vergunning voor het in de handel brengen van lycopenoleohars uit tomaten als nieuw voedsel ingrediënt krachtens Verordening (EG) nr. 258/97 van het Europees Parlement en de Raad. Publicatieblad van de Europese Unie L109/47 van 30 april 2009.
Available from: URL:
<<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:109:0047:0051:NL:PDF>>
- EFSA – European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request of the Commission related to lutein for use in foods for particular nutritional uses. EFSA J 2006; 315:1-12.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Opinion/afc_ej315_lutein_op_en.1.pdf?ssbinary=true>
- EFSA – European Food Safety Authority. Use of lycopene as a food colour. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. EFSA J 2008a; 674:1-66.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178700117557.htm>
- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of lycopene cold water dispersible products from Blakeslea trispora. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J. 2008b; 893,1-15.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1211902532603.htm>
- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of synthetic lycopene. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J 2008c; 676:1-25.
Available from: URL:
<http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1178704676850.htm>
- EFSA - European Food Safety Authority. Safety of lycopene oleoresine from tomatoes. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J. 2008d; 893:1-22.
Available from: URL:
<http://www.bfr.bund.de/cm/208/efsa_opinion_on_the_safety_of_lycopene_oleoresin_from_tomatoes.pdf>
- EFSA – European Food Safety Authority. Safety, bioavailability and suitability of lutein for the particular nutritional use by infants and young children. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J 2008e; 823:1-24.

Available from: URL:

<[http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific Opinion/nda_op_ej823_lutein_en.4.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific%20Opinion/nda_op_ej823_lutein_en.4.pdf?ssbinary=true)>

- FDA – U.S. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000140 on June 14, 2004.
Available from: URL:
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm153968.htm>
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende het ontwerp K.B. (2e versie: 18/11/03) betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen bevatten dan nutriënten en planten of plantenbereidingen en zijn bijlage. Brussel: HGR, 2004. Advies nr 7879bis.
- Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, et al. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years or older, with or without AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008 Sep;49(9):3864-9.
- JECFA – Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Lutein from *Tagetes erecta*. Chemical and technical assessment. 2004.
Available from: URL:
<ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/cta/CTA_63_Lutein.pdf>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-seventh meeting, Rome, 20-29 June 2006, Summary and conclusions. 2006a.
Available from: URL:
<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/jecfa67_final.pdf>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Safety evaluation of certain food additives prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Lutein from *Tagetes erecta* L., WHO Food Additives 2006b; Series 54, page 49-86.
Available from: URL:
<<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph3/additive-255.pdf>>
- JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006c). Safety evaluation of certain food additives prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Zeaxanthin (synthetic), WHO Food Additives 2006c; Series 54, page 159-190.
Available from: URL:
<<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph3/additive-492.pdf>>
- Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. Am J Clin Nutr 2008 May;87(5):1521-9.
- Khachik F, de Moura FF, Chew EY, Douglass LW, Ferris FL, 3rd, Kim J, et al. The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006 Dec;47(12):5234-42.
- Koninkrijk België. Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van maart 3, 1992 betreffende het op de markt brengen van nutriënten en levensmiddelen waaraan voedingsstoffen zijn toegevoegd. BS van 15 april 1992.

- Koninkrijk België. Koninklijk besluit van 12 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen bevatten dan nutriënten en planten of plantenbereidingen. BS van 18 maart 2009. p. 22828-30.
- Koninkrijk België. Ministerieel besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen bevatten dan nutriënten en planten of plantenbereidingen. BS van 18 maart 2009. p. 22831-2.
- Lei LC, Chen O, Aldini G, Johnson E, Rasmussen H, Yasukazu Y et al. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. J Nutr Biochem 2009, in press
- Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. Br J Nutr 2009 Jul;102(2):186-90.
- Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. Ophthalmology 2008 Feb;115(2):324-33 e2.
- Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry 2004 Apr;75(4):216-30.
Available from: URL:
<http://www.maxi-flex.com/pdf/last_study_richer.pdf>
- Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT, et al. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006 Dec;47(12):5227-33.
- SCF - The Scientific Committee for Food. Reports of the Scientific Committee for Food (First series). Commission of the European Communities. Opinion expressed on 27 June 1975 p. 17-31.
Available from: URL:
<http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_01.pdf>
- SCF - The Scientific Committee for Food. Commission of the European Communities, Opinion expressed on 10 December 1987 p.1-18. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-first series). 1989.
Available from: URL:
<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_21.pdf>
- SCF - The Scientific Committee for Food. Opinion on synthetic lycopene as a colouring matter for use in foodstuffs. Opinion expressed on 2 December 1999.
Available from: URL:
<http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out47_en.pdf>
- Schalch W, Cohn W, Barker FM, Kopcke W, Mellerio J, Bird AC, et al. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. Arch Biochem Biophys 2007 Feb 15;458(2):128-35.
Available fro: URL:

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WB5-4M936PR-1-9&_cdi=6701&_user=532047&_orig=search&_coverDate=02%2F15%2F2007&_sk=995419997&_view=c&_wchp=dGLzVtz-zSkWz&_md5=dd81add78db7e86ca5cb5f6e03f2330f&_ie=/sdarticle.pdf

- Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. Regul Toxicol Pharmacol 2006 Aug;45(3):289-98.
Available from: URL:
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WPT-4K9C6T5-2&_user=532047&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1028275204&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000026678&_version=1&_urlVersion=0&_userid=532047&_md5=ee5c0e6cabfa202d58efdc2d8a514095

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

DESTAIN Jacqueline *	(industriële microbiologie, technologie – FUSAGx)
FONDU Michel *	(chemie, additieven, contaminanten – ULB)
GOSSET Christiane *	(volksgezondheid – ULg)
KOLANOWSKI Jaroslaw *	(fysiologie et fysiopathologie van de voeding; fysiopathologie van obesitas, van het metabool syndroom en van diabetes type 2 – UCL)
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	(levensmiddelenanalyse – ULg)
MELIN Pierrette *	(medische microbiologie – ULg)
NEVE Jean *	(therapeutische chemie en voedingswetenschappen – ULB)
NOIRFALIS(S)E Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
POORTMANS Jacques *	(voeding van de sporter – ULB)
RIGO Jacques *	(voeding in de pediatrie – ULg)
VAN CAMP John *	(nutritionele waarde van levensmiddelen, voeding en gezondheid – UGent)
VANDENPLAS Yvan *	(voeding in de pediatrie – VUB)
VANSANT Greet *	(voeding en gezondheid – KULeuven)

De administratie werd vertegenwoordigd door:

DE GRUYSE Pascale (FOD Volksgezondheid, DG 4)

Het voorzitterschap werd verzekerd door Alfred NOIRFALIS(S)E en het wetenschappelijk secretariaat door Katty CAUWERTS en Michèle ULENS.