



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9223

Het gebruik van L-tryptofaan verkregen door fermentatie in voedingssupplementen en verrijkte voedingsmiddelen

In this scientific policy advisory report the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on the safety of placing L-tryptophane from fermentation on the market.

Versie gevalideerd door het College van
14 oktober 2015¹

Aangepaste versie van
oktober - 2016

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

L-tryptofaan [(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl) propaanzuur] (Fig. 1) is een van de 8 essentiële aminozuren uit de humane voeding d.w.z. dat het niet *de novo* gesynthetiseerd kan worden door het organisme. Het is de metabole precursor van serotonine, melatonine en niacine (vitamine B3). Serotonine [5-hydroxytryptamine (5-HT)] is een monoamine neurotransmitter van het centraal zenuwstelsel. Melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is het centraal hormoon voor het regelen van de chronobiologische ritmes, de slaap in het bijzonder. Vitamine B3, precursor van NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) en NADP⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat), is een cofactor van de oxidoreductie die onontbeerlijk is voor het metabolisme van koolhydraten, vetten en eiwitten.

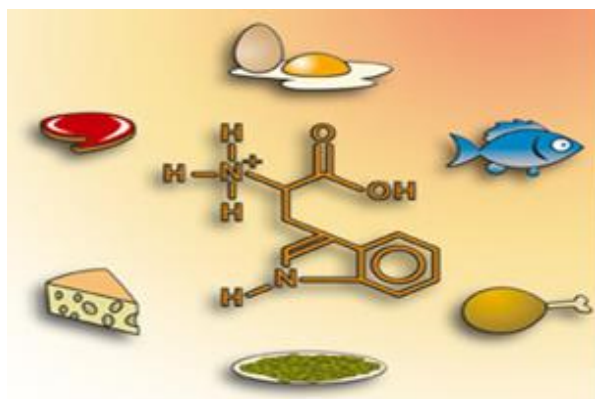


Fig. 1: De voedingsbronnen voor tryptofaan (NutraNews 01/12/2006)

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

Tryptofaan bevindt zich in diverse voedingsmiddelen (Fig. 1) en de voeding zou in principe moeten volstaan om te voorzien in de behoeften van een gezond mens (tussen 500 mg en 2 g/dag). De dagelijkse voedingsinname kan echter op de grens van de behoeften balanceren en tot een subtekort aan dit essentieel aminozuur leiden.

Bijgevolg heeft tryptofaan al lang een plaats ingenomen in de voedingssupplementen en de farmacopee. L-tryptofaan is een antidepressiemiddel, vergemakkelijkt het inslapen en helpt om gewicht te verliezen. Het is ook een hulpmiddel bij krachttraining voor bodybuilders. Tryptofaan wordt vervaardigd op basis van een hydrolysaat van eiwitten, maar ook via bacteriële weg. In 1989 werd, na het optreden van gevallen van een dodelijke auto-immuunziekte die verband hield met een lot tryptofaan geproduceerd via bacteriële weg, de invoer van tryptofaan en het gebruik ervan in voedingssupplementen verboden, eerst in de Verenigde Staten en daarna in 1990 in Europa.

Sindsdien is de situatie gewijzigd en in vele landen werd tryptofaan opnieuw toegestaan in voedingssupplementen; bijvoorbeeld in Frankrijk en Italië in hoeveelheden tot 220 mg/dag op basis van Verordening EG 953/2009 zonder dat er een methode voor het verkrijgen van het aminozuur gespecificeerd werd.

Het gebrekkige tryptofaan dat ertoe leidde dat het gebannen werd, was afkomstig van één enkel Japans bedrijf Showa Denko, waar het geproduceerd werd via fermentatie en er bij het zuiveringsproces een toxische bacteriële metaboliet kon ontglippen. Er wordt van uitgegaan dat dit probleem vandaag niet meer bestaat.

In België verbiedt de huidige wetgeving tryptofaan dat niet wordt verkregen door eiwithydrolyse en bijgevolg dus die verkregen uit bacteriële fermentatie (KB van 3 maart 1992, bijgewerkt door het KB 2014-04-24/55 – Art. 8 §1 – Bijlage 3). Op de Belgische markt bevinden zich daarom meerdere gelpreparaten met tryptofaan die via hydrolyse verkregen werden, in een dosering van 200 mg tot 500 mg (bv. Be Life, SciTec).

In juni 2014 werd bij de Hoge Gezondheidsraad (HGR) via de permanente werkgroep VGVV (Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen) een adviesaanvraag ingediend betreffende de onschadelijkheid voor de volksgezondheid in België van het gebruik van uit fermentatie verkregen tryptofaan in voedingssupplementen en verrijkte voedingsmiddelen

II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Dit rapport beperkt zich tot de criteria waaraan de aanvragen tot afwijking zouden moeten voldoen voor tryptofaan verkregen door fermentatie opdat zijn onschadelijkheid voor de volksgezondheid in België kan worden beoordeeld. De Raad heeft geen evaluatie uitgevoerd van de aanbevolen/aanvaardbare dosissen, noch van het aspect werkzaamheid.

Tryptofaan moet in de eerste plaats beantwoorden aan de zuiverheidscriteria die in de monografie van de Europese Farmacopee bepaald zijn (Eur. F. 5.0). De productie door fermentatie kan echter andere contaminanten voortbrengen die niet in de Europese Farmacopee zijn opgenomen: namelijk microbiële contaminanten of andere die voortkomen uit de gebruikte microbiële stam en de productie-omgeving.

Om erop toe te zien dat tryptofaan verkregen door fermentatie, waarvoor een aanvraag tot vergunning voor het in de handel brengen wordt gevraagd, beantwoordt aan de eisen uit de gids van de EFSA (2011) betreffende de risico's bij het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) voor de productie van producten die voor de voeding bestemd zijn (categorie 1), moet er over de volgende informatie beschikt worden:

- betreffende het receptor-organisme: wetenschappelijke naam, taxonomie, fenotypische en genotypische merkers;
- betreffende de herkomst van de geïntroduceerde sequenties: DNA van het donororganisme, synthetisch DNA, nucleïnezuren uit omgevingsstalen;
- betreffende de genetische modificatie: kenmerken van de vector, modificatietype;
- betreffende het gemodificeerde organisme: genetische of fenotypische kenmerken die al dan niet tot uiting kunnen komen, structuur en kwantiteit van de vector- en/of donornucleïnezuren die achterblijven in het GGO van nucleïnezuren, beschrijving van de identificatie- en detectietechnieken van het GGO;
- betreffende het productieproces van tryptofaan: precieze beschrijving;
- betreffende het bereidingsproces van het product: aantonen van de afwezigheid van het GGO, informatie over de mogelijke aanwezigheid van recombinant DNA.
- informatie over antibioticaresiduen.

Wanneer tryptofaan verkregen wordt door fermentatie vanuit genetisch niet-gemodificeerde organismen moet erop toegezien worden dat de volgende gegevens beschikbaar zijn:

- het micro-organisme is GRAS (*Generally Recognized As Safe*, algemeen erkend als veilig), niet-pathogeen;
- betreffende het productieproces van tryptofaan: een nauwkeurige beschrijving;
- informatie over de specifieke kweekmediums.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms²

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
"Food supplement"	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
"Food safety"	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
"Nutritional requirements"	Nutritional requirements	Voedingsbehoefte	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
"Nutrition policy"	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
"Legislation, Food"	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung, Ernährung
"L-tryptophane"	L-tryptophane	L-tryptofaan	L-tryptophane	L-Tryptophan
"Fermentation"	Fermentation	Fermentatie	Fermentation	Fermentation

MeSH (*Medical Subject Headings*) is de thesaurus van de NLM (*National Library of Medicine*) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van het domein VGVV de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een werkgroep opgericht met experts in de disciplines die in de tabel onder punt VI worden weergegeven. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur uit rapporten van internationale organisaties (AFSSA, 2009; COT, 2004; EFSA, 2013 & 2014) die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de permanente groep bevoegd voor het domein VGVV werd het advies ten slotte gevalideerd door het College.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

EBT	1,1' – ethylideen-bis (tryptofaan)
GGO	Genetisch gemodificeerde organismen
GRAS	<i>Generally Recognized As Safe</i> , algemeen erkend als veilig
HGR	Hoge Gezondheidsraad
NAD+	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADP+	Nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat
VGVV	Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen

Om erop toe te zien of de bereidingen op basis van tryptofaan vervaardigd door fermentatie veilig zijn, moet er onderzocht worden of de aanwezigheid van verschillende contaminanten kan worden uitgesloten.

Tryptofaan moet in de eerste plaats beantwoorden aan de zuiverheidscriteria die in de monografie van de Europese Farmacopee gedefinieerd worden (Eur. F. 5.0), met name door ervoor te zorgen dat de grens aan contaminanten zoals EBT (1,1' – ethylideen-bis (tryptofaan)) van 10 ppm wordt nageleefd, alsook de grens voor andere derivaten.

De vervaardiging door fermentatie kan echter andere contaminanten voortbrengen die niet in de Europese Farmacopee zijn opgenomen: namelijk microbiële contaminanten of vervuilende stoffen die voortkomen uit de gebruikte microbiële stam en de productie-omgeving. De aanvrager moet dus de gegevens verstrekken die nodig zijn om zekerheid te kunnen verwerven over de afwezigheid of onschadelijkheid van contaminanten.

Gezien de producerende bacteriële stam over het algemeen een gemodificeerde stam zal zijn, moet er worden nagegaan of het product wel degelijk, volgens de gids van de EFSA (2011) betreffende de risico's bij het gebruik van GGO's voor de productie van producten bestemd voor de voeding, tot categorie 1 behoort. Deze categorie betreft chemisch zuivere verbindingen en hun mengsels die vrij zijn van GGO's en vreemde geïntroduceerde genen.

Om erop toe te zien dat het tryptofaan waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd, aan deze eisen beantwoordt, moeten de volgende gegevens ter beschikking gesteld worden:

- betreffende het receptor-organisme: wetenschappelijke naam, taxonomie, fenotypische en genotypische merkers;
- betreffende de herkomst van de geïntroduceerde sequenties: DNA van het donororganisme, synthetisch DNA, nucleïnezuren uit omgevingsstalen;
- betreffende de genetische modificatie: kenmerken van de vector, modificatietype;
- betreffende het gemodificeerd organisme: genetische of fenotypische kenmerken die al dan niet tot uitdrukking kunnen komen, structuur en kwantiteit van de vector- en/of donornucleïnezuren die achterblijven in het GGO van nucleïnezuren, beschrijving van de identificatie- en detectietechnieken van het GGO;
- betreffende het productieproces van tryptofaan: precieze beschrijving;
- betreffende het bereidingsproces van het product: aantonen van de afwezigheid van het GGO, informatie over de mogelijke aanwezigheid van recombinant DNA.
- informatie over antibioticaresiduen.

Wanneer tryptofaan verkregen wordt door fermentatie vanuit genetisch niet-gemodificeerde organismen moet erop toegezien worden dat de volgende gegevens beschikbaar zijn:

- het micro-organisme is GRAS (*Generally Recognized As Safe*, algemeen erkend als veilig), niet-pathogeen;
- betreffende het productieproces van tryptofaan: een nauwkeurige beschrijving;
- informatie over de specifieke kweekmediums.

V REFERENTIES

AFSSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires. Afssa-Saisine n°2009-SA-0057.

COT - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. COT statement on tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome. COT Statement 2004/01 June 2004.

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use. EFSA Journal 2011;9(6):2193-247.

EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2013. Scientific opinion on the safety and efficacy of L-tryptophan produced by *Escherichia coli* (FERM BP-11200) for all animal species based on a dossier submitted by Ajinomoto Eurolysine SAS. EFSA Journal 2013;11(10):3368-88.

EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2014. Scientific Opinion on the safety and efficacy of L-tryptophan technically pure produced by fermentation with *Escherichia coli* for all animal species, based on a dossier submitted by HELM AG on behalf of Global Bio-Chem Technology. EFSA Journal 2014;12(5):3673-4.

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De permanente werkgroep bevoegd voor het domein VGVV heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Guy DE BACKER** en het wetenschappelijk secretariaat door **Anouck WITTERS**.

ANDJELKOVIC Mirjana	chemische residuen en contaminanten	WIV
DE BACKER Guy	preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DELZENNE Nathalie	voeding, toxicologie	UCL
DESTAIN Jacqueline	industriële microbiologie, technologie	ULg- Gembloux Agro-Bio-Tech
GOYENS Philippe	pediatrie, metabolisme	ULB
HUYGHEBAERT André	chemie, technologie van levensmiddelen	UGent
KOLANOWSKI Jaroslaw	fysiologie en 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
NIEWOLD Theo	voeding en gezondheid	KUL
PENNINCKX Michel	endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
VAN LOCO Joris	chemie, contaminanten	WIV

De volgende administraties en/of ministeriële kabinetten werden gehoord:

DE PAUW Katrien	voedingssupplementen	FOD VVVL, DG 4
-----------------	----------------------	----------------

VII ERRATA

Aangepaste versie van september 2016: ten opzichte van de vorige versie van dit document, zijn de volgende details/kleine correcties gemaakt:

Pagina	Originele versie	Aangepaste versie
3 en 7	/	<p>Toevoeging : « - informatie over antibioticaresiduen.</p> <p>Wanneer tryptofaan verkregen wordt door fermentatie ... de specifieke kweekmediums ».</p>
4	<p>Het advies berust op een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur gepubliceerd in rapporten van internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (<i>peer reviewed</i>), alsook op het oordeel van de experts over de dossiers die de bedrijven hebben toegestuurd.</p> <p>/</p>	<p>Het advies berust op een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur uit rapporten van internationale organisaties (AFSSA, 2009; COT, 2004; EFSA, 2013 & 2014) die in deze materie bevoegd zijn (<i>peer-reviewed</i>), alsook op het oordeel van de experts.</p> <p>Toevoeging: “ GRAS <i>Generally Recognized As Safe</i> ”</p>

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.