

Fact Sheet: p-hydroxybenzoëzuur

Indicator voor:

parabenen

Parabenen worden gebruikt als antimicrobiële bewaarmiddelen in voeding, geneesmiddelen, cosmetica en toiletartikelen (EFSA, 2004).

Productievolume:

Het meest gebruikte parabeen is methyl-4-hydroxybenzoaat (CAS 99-76-3), welk in Europa in lage volumes wordt geproduceerd (België, Duitsland, Frankrijk, Nederland en UK) (ECB). Andere parabenen die in de EU in lage volumes worden geproduceerd zijn ethylparabeen (CAS 120-47-8; Duitsland) en propylparabeen (CAS 94-13-3; Frankrijk).

Wetgevend kader:

Richtlijn 2008/84/EG: specifieke zuiverheidscriteria voor bepaalde voedingsadditieven waaronder E214 - E219. Dit bevat de definities van de additieven, naast zuiverheidseisen.

Richtlijn 95/2/EG (+ wijzigingen), Annex III: voorwaardelijk gebruik van methyl-, en ethylparabenen (E214-E219) in bepaalde voedingsmiddelen (maximum gebruiksgelalte in gelatinecoatings voor vleeswaren (1 g/kg), oppervlaktebehandeling van gedroogde vleeswaren (quantum satis), snacks en suikerwerk, met uitzondering van chocolade (0.3 g/kg)).

Deze richtlijn is omgezet in het KB van 1 maart 1998 (+ wijzigingen) - Koninklijk Besluit betreffende in voedingsmiddelen toegelaten toevoegsels met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen: alleen de in de hoofdstukken I, III, IV en V opgesomde stoffen mogen in voedingsmiddelen worden gebruikt. De maximumconcentraties voor de toegelaten parabenen in bepaalde voedingsmiddelen staan vermeld in hoofdstuk III.

De propylparabenen zijn hierin niet opgenomen en mogen bijgevolg niet meer in voeding worden gebruikt. Beperkt gebruik was toegelaten tot 15 augustus 2008, nadien mochten voedingsmiddelen die deze toevoegsels bevatten nog verkocht worden zolang de voorraad strekte. Het verbod op propylparabenen is het gevolg van de intrekking van de ADI door EFSA.

Cosmetica en toiletartikelen: EU richtlijn 2007/17/EG: maximaal 0.4% voor één ester, maximaal 0.8% w/w (als 4-hydroxybenzoëzuur) voor mengsels van esters.

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

Blootstelling vindt plaats via orale opname, inademing en voornamelijk dermaal contact.

(Hoog) blootgestelde groep:

algemene bevolking

Verwachte gezondheidseffecten:

In vitro gegevens tonen aan dat parabenen zwakke oestrogene activiteiten hebben (Miller et al., 2001; Nishihara et al., 2000; Routledge et al., 1998; Vinggaard et al., 2000, EFSA, 2004). In vivo kon echter enkel een uterotrofisch effect bij muizen worden aangetoond voor butylparabeen en isobutylparabeen (EFSA, 2004; Darbre et al., 2004). De gemeenschappelijke metabooliet, p-hydroxybenzoëzuur, heeft geen oestrogene activiteit. Butylparabeen en in mindere mate ook propylparabeen hebben een ongunstig effect op de spermakwaliteit bij juveniele mannelijke ratten (EFSA, 2004). Parabenen werden ook aangetroffen in borsttumoren bij de mens (Darbre et al., 2004).

Butyl-, propyl-, methyl- en ethylparabenen kunnen contactdermatitis veroorzaken bij de mens (HSDB).

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

Propylparabeen LOAEL spermakwaliteit ratten: 10 mg/kg bw/dag (EFSA, 2004).

Methyl- en ethylparabeen NOAEL spermakwaliteit: 1000 mg/kg bw/dag (EFSA, 2004).

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

In de Verenigde Staten wordt de totale parabenenblootstelling geschat op 77.5 mg/dag of 1.29 mg/kg bw/dag voor een volwassen persoon van 60 kg (Soni et al., 2002). Van deze 77.5 mg/dag is 50 mg afkomstig van cosmetica en lichaamsverzorgingsproducten, 25 mg van farmaceutische producten en 2.5 mg van voeding.

Wanneer werd verondersteld dat parabenen altijd aanwezig zijn in de voedingsmiddelen waarin ze kunnen gebruikt worden, wordt de potentiële blootstelling geschat tussen 222 mg/ dag en 466 mg/dag, wat overeenkomt met minder dan 8 mg/kg bw/dag voor een volwassen persoon van 60 kg.

In Europa zijn geen recente schattingen beschikbaar van de humane opname van parabenen wegens gebruik als voedingsadditieven (EFSA, 2004).

Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:

Scientific Committee for Food (SCF) ADI: 0-10 mg/kg bw/dag (som methyl, ethyl en propyl p-hydroxybenzoëzuur esters en hun zouten). (SCF, 1996).

Dit werd vervangen door de **ADI van ESFA (2004): 0-10 mg/kg bw/dag voor de som methyl en ethylesters van p-hydroxybenzoëzuur** en hun zouten (EFSA, 2004). Volgens het Panel kan propylparabeen niet in de groep ADI worden opgenomen wegens zijn effecten op sexhormonen en mannelijke reproductie-organen in juveniele mannelijke ratten. Het Panel kan momenteel voor propylparabeen nog geen ADI vastleggen wegens gebrek aan een NOAEL.

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL of ADI:

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Methyl parabenen werden aangetroffen in navelstrengbloed en in moedermelk (Makino, 2003).

Matrix:

Invasief: bloed

Niet-invasief: urine, moedermelk, navelstrengbloed

Volgens Ye et al. (2006) is p-hydrobenzoëzuur als urinaire merker voor blootstelling aan parabenen niet zo geschikt omdat het een niet-specifieke biomerker is. Volgens deze auteurs worden parabenen ook niet-gehydrolyseerd uitgescheiden in de urine, meestal in geconjugeerde vorm. Omdat de mate van oestrogene activiteit sterk verschillend is voor de verschillende parabenen en ook de samenstelling van het parabenen-mengsel waaraan men wordt blootgesteld sterk kan verschillen, stellen deze auteurs voor de parentale parabenen zelf te meten in de urine.

Benodigd volume voor bioassay analyse:

Urine: 5 mL

Detectielimiet:

Urine: 0.05-0.5 µg/L

Gevalideerde biomerker:

Geen gegevens

Aanbevolen doelgroep en matrix

Bevallen moeders: mengstalen moedermelk

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
----------------	----------	--------	--------	------

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar	land
----------------	----------	--------	--------	------	------

Referenties

Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Horton RA, Pope GS, Sauer MJ. 2002. Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *J Appl Toxicol* 22:219-226.

Darbre PD. 2004. Underarm cosmetics and breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 13:153.

EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with food on a request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219). Question number EFSA-Q-2004-063. *The EFSA Journal* 83: 1-26.

European Chemicals Bureau (ECB): <http://ecb.jrc.it/esis/>

EU (2008) Richtlijn 2008/84/EG van de Commissie van 27 augustus 2008 tot vaststelling van specifieke zuiverheidseisen voor levensmiddelenadditieven met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:253:0001:0175:NL:PDF>

FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu:
https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/VOE DSELVEILIGHEID1_MENU/VOEDINGSMIDDELEN1_MENU/ADDITIEVEN9_MENU/ADDITIEVEN9_DOCS/ADDITIEVEN%20EN%20HUN%20E-NUMMERS-CVI-NL-ANNEX%20REV%20OKTOBER%202008.PDF

HSDB: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~nkzXvs:1>;
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~nkzXvs:2>;
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~nkzXvs:3>;
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~nkzXvs:4>

KB010398 + bijlagen, 1 maart 1998 - Koninklijk Besluit betreffende in voedingsmiddelen toegelaten toevoegsels met uitzondering van kleurstoffen en zoetmiddelen

Makino T. 2003. Female reproductive tract and mammary disorders caused by endocrine disruptor. *Jpn Med Assoc J* 46:93-96.

https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/VOE DSELVEILIGHEID1_MENU/VOEDINGSMIDDELEN1_MENU/ADDITIEVEN9_MENU/ADDITIEVEN9_DOCS/2008-KB010398VOEDINGSADDITIEVEN%20%2B%20BIJLAGENL.PDF

Miller D, Wheals BB, Beresford N, Sumpter JP. 2001. Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environ Health Perspect* 109:133-138.

Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M, et al. 2000. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J Health Sci* 46:282-298.

Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. 1998. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:12-19.

SCF (1996). Reports of the Scientific Committee for Food (Thirty-fifth series). Opinion on phydroxybenzoic acid alkyl esters and their sodium salts expressed on 25 February 1994. European Commission, Food Science and Techniques, Directorate-General Industry, 1996, pp. 9-12.

Soni, M.G., Taylor, S.L., Greenberg, N.A. and Burdock, G.A. (2002). Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Fd Chem. Toxicol.*, 40, 1335-1373.

Vinggaard AM, Korner W, Lund KH, Bolz U, Petersen JH. 2000. Identification and quantification of estrogenic compounds in recycled and virgin paper for household use as determined by an in vitro yeast estrogen screen and chemical analysis. *Chem Res Toxicol* 13:1214-1222.

Ye, X., Bishop, A.M., Reidy, J.A., Needham, L.L. & A.M. Calafat (2006) Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental health Perspectives* 114(12): 1843-1846.