



Rapport 320011002/2009
M. van de Bovenkamp et al.

Beoordeling van de gezondheidsrisico's van 'verboden kruiden'

RIVM-rapport 320011002/2009

Beoordeling van de gezondheidsrisico's van 'verboden kruiden'

M. van de Bovenkamp
S.M.F. Jeurissen
S.M.G.J. Pelgrom
H.N. Spijkerboer
A.J.H.P. van Riel
D. de Kaste
A.J. Baars
M.E.J. Pronk

Contact:
M. van de Bovenkamp
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
Marja.van.de.Bovenkamp@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van VWS, in het kader van Kennisvraag 5.4.12 - Evalueer de lijst met verboden stoffen in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Beoordeling van de gezondheidsrisico's van 'verboden kruiden'

Het verbod op vrijwel alle kruiden die momenteel in Nederland niet in kruidenpreparaten zijn toegestaan, moet van kracht blijven. Dit adviseert het RIVM op basis van literatuuronderzoek naar de gezondheidsrisico's van de 46 'verboden kruiden' in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Mensen gebruiken kruidenpreparaten vanwege de al dan niet vermeende gunstige gezondheidseffecten van natuurlijke producten. De verboden kruiden kunnen echter nadelig zijn voor de gezondheid, bijvoorbeeld door effecten op het hart of het zenuwstelsel.

Het RIVM beoordeelde de gezondheidsrisico's van de verboden kruiden, zoals vingerhoedskruid en monnikskap, op basis van informatie over mogelijke schadelijke effecten van stoffen in deze kruiden. Ook is gekeken naar bijwerkingen en vergiftigingen door het gebruik van de kruiden als zodanig of bijvoorbeeld in de vorm van thee of een kruidenextract. Voor slechts één kruid (*Convolvulus scammonia*) zijn er geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten die pleiten voor een verbod.

Het RIVM geeft in overweging om naast de huidige lijst met verboden kruiden een apart verbod of maximumgehalte in kruidenpreparaten vast te stellen voor een aantal zeer schadelijke stoffen in de verboden kruiden. Het gaat om hartglycosiden, een aantal tropane en niet-tropane alkaloiden, thujon en kankerverwekkende stoffen. Deze stoffen kunnen namelijk ook aanwezig zijn in kruiden die nu niet op de lijst staan. Voor het onderbouwen van dergelijke maximumgehalten of algemene verboden is echter meer onderzoek nodig.

Trefwoorden:

kruiden, Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, gezondheidsrisico's

Abstract

Evaluation of the health risks associated with so-called banned herbs

The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has advised maintaining the ban on almost all herbs that are currently prohibited in herbal preparations in the Netherlands. This advice results from a literature study on the health effects of the 46 banned herbs in part II of the appendix of the Herbal Preparations Decree in the Dutch Commodities Act. This research was commissioned by the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS). Consumers use herbal preparations for the supposed health benefits that are often attributed to natural products. The ‘banned herbs’ can, however, cause detrimental health effects, for instance by affecting the heart or the nervous system.

In evaluating the health risks of the banned herbs, the RIVM used information on possible harmful effects of substances in these herbs. In addition, side effects and toxic reactions resulting from the use of these herbs (either in their natural form or for instance in a herbal extract or tea) were assessed. Only one of the herbs (*Convolvulus scammonia*) showed no indication of harmful effects that would justify a ban.

In addition to the current list of banned herbs, the RIVM has suggested considering a separate ban or maximum concentration levels for a number of very toxic substances found in some of the banned herbs. This applies to cardiac glycosides, a number of tropane alkaloids and other alkaloids, thujone, and carcinogenic substances. The reasoning behind this is that these substances may also be present in herbs that are not yet on the banned herbs list. Additional research is, however, required to justify such maximum concentration levels or bans.

Key words:

herbs, Dutch Commodities Act, Herbal Preparations Decree, health risks

Inhoud

Samenvatting	11
1	Introductie 13
2	Aanpak 17
3	Kruiden die hartglycosiden bevatten (categorie 1) 21
3.1	Inleiding 21
3.2	Algemene informatie hartglycosiden 21
3.3	Informatie individuele kruiden 24
3.3.1	<i>Adonis vernalis</i> (voorjaarsadonis of duivelsoog) 24
3.3.2	<i>Convallaria majalis</i> (lelietje-van-dalen) 25
3.3.3	<i>Digitalis lanata</i> (wollig vingerhoedskruid) 26
3.3.4	<i>Digitalis purpurea</i> (vingerhoedskruid) 28
3.3.5	<i>Nerium oleander</i> (oleander) 30
3.3.6	<i>Strophantus kombé</i> (strofantus) 32
3.3.7	<i>Urginea maritima</i> of <i>Scilla maritima</i> (zeeajuin) 33
3.4	Beoordeling 34
3.4.1	Beoordeling hartglycosiden 34
3.4.2	Beoordeling kruiden die hartglycosiden bevatten 35
4	Kruiden die tropane alkaloiden bevatten (categorie 2) 39
4.1	Inleiding 39
4.2	Algemene informatie tropane alkaloiden 39
4.2.1	Atropine 40
4.2.2	Hyoscyamine 42
4.2.3	Scopolamine 42
4.3	Informatie individuele kruiden 44
4.3.1	<i>Atropa belladonna</i> (wolfskers) 44
4.3.2	<i>Datura stramonium</i> (doornappel) 45
4.3.3	<i>Hyoscyamus niger</i> (bilzekruid) 46
4.3.4	<i>Mandragora officinalis</i> (alruin) 47
4.3.5	<i>Scopolia carniolica</i> (klokbilzenkruid) 48
4.4	Beoordeling 49
4.4.1	Beoordeling tropane alkaloiden 49
4.4.2	Beoordeling kruiden die tropane alkaloiden bevatten 49
5	Kruiden die overige (niet-tropane) alkaloiden bevatten (categorie 3) 53
5.1	Inleiding 53
5.2	Algemene informatie over de alkaloiden 54
5.3	Informatie individuele kruiden 55
5.3.1	<i>Aconitum napellus</i> (monnikskap of duivelskruid) 55

5.3.2	<i>Cephaelis acuminata</i> of <i>Uragoga granatensis</i> (geen Nederlandse naam)	57
5.3.3	<i>Claviceps purpurea</i> (moederkoom)	59
5.3.4	<i>Colchicum autumnale</i> (herfsttijloos)	62
5.3.5	<i>Genista tinctoria</i> (verfbrem)	64
5.3.6	<i>Lobelia inflata</i> (lobeliakruid)	65
5.3.7	<i>Pausinystalia yohimbe</i> of <i>Corynanthe yohimbe</i> (geen Nederlandse naam)	67
5.3.8	<i>Rauwolfia serpentina</i> (rauwolfia)	68
5.3.9	<i>Sarothamnus scoparius</i> of <i>Cystisus scoparius</i> (bremkruid)	70
5.3.10	<i>Solanum dulcamara</i> (bitterzoet)	72
5.3.11	<i>Strychnos nux-vomica</i> (braaknootboom)	74
5.4	Beoordeling	76
5.4.1	Beoordeling overige (niet-tropane) alkaloïden	76
5.4.2	Beoordeling kruiden die overige (niet-tropane) alkaloïden bevatten	76
6	Kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten (categorie 4)	83
6.1	Inleiding	83
6.2	Informatie individuele kruiden	83
6.2.1	<i>Croton tiglium</i> (geen Nederlandse naam)	83
6.2.2	<i>Juglans regia</i> (walnotenboom of okkernotenboom), behalve de noten	85
6.2.3	<i>Rubia tinctorum</i> (meekrap)	87
6.3	Beoordeling	88
6.3.1	Beoordeling vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten	88
6.3.2	Beoordeling kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten	88
7	Kruiden die thujon bevatten (categorie 5)	91
7.1	Inleiding	91
7.2	Algemene informatie thujon	91
7.3	Informatie individuele kruiden	93
7.3.1	<i>Artemisia cina</i> (echt wormkruid) en <i>Artemisia maritima</i> (zeealsem)	93
7.3.2	<i>Chrysanthemum vulgare</i> of <i>Tanacetum vulgare</i> (boerenwormkruid of reinvaren)	94
7.3.3	<i>Juniperus sabina</i> (zevenboom)	96
7.4	Beoordeling	98
7.4.1	Beoordeling thujon	98
7.4.2	Beoordeling kruiden die thujon bevatten	98
8	Overige kruiden (categorie 6)	101
8.1	Inleiding	101
8.2	Informatie individuele kruiden	102
8.2.1	<i>Brassica nigra</i> (zwarte mosterd), behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad	102
8.2.2	<i>Bryonia alba</i> (heggerank)	104
8.2.3	<i>Chenopodium ambrosioides</i> (var. <i>anthelminthicum</i>) (welriekende ganzevoet)	106

8.2.4	<i>Citrullus colocynthis</i> (kolokwint of kwintappel)	107
8.2.5	<i>Convolvulus scammonia</i> (geen Nederlandse naam)	109
8.2.6	<i>Dryopteris filix-mas</i> (mannetjesvaren)	110
8.2.7	<i>Exogonium purga</i> of <i>Ipomoea purga</i> (jalappe)	111
8.2.8	<i>Ledum palustre</i> (moerasrozemarijn)	112
8.2.9	<i>Lycopus europaeus</i> (wolfspoot)	113
8.2.10	<i>Mallotus philipinensis</i> of <i>Rottlera tinctoria</i> (kamala)	114
8.2.11	<i>Piper methysticum</i> (kava kava)	116
8.2.12	<i>Podophyllum peltatum</i> (voetblad, meiappel of eendvoet), met uitzondering van de vruchten	119
8.2.13	<i>Pulsatilla vulgaris</i> of <i>Anemona pulsatilla</i> (wildemanskruid of paarse anemoon)	121
8.2.14	<i>Ricinus communis</i> (kruisboom of wonderboom)	123
8.2.15	<i>Teucrium chamaedrys</i> (gamander of wilde salie)	126
8.2.16	<i>Vinca minor</i> (kleine maagdepalm)	128
8.3	Beoordeling	129
9	Discussie en conclusies	137
9.1	Aanpak	137
9.2	Beoordeling per categorie	138
9.3	Beoordeling individuele kruiden	139
9.4	Aanbevelingen	142
9.5	Conclusies	144
	Lijst met afkortingen	147
	Lijst met medische termen	149
	Literatuur	159

Samenvatting

Kruiden(preparaten) in de vorm van bijvoorbeeld voedingssupplementen of thee worden vaak gebruikt vanwege (al dan niet vermeende) gunstige effecten op de gezondheid. Sommige kruiden kunnen echter (zeer) schadelijk voor de gezondheid zijn. Het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten verbiedt expliciet het gebruik van bepaalde planten in kruidenpreparaten, omdat deze in ieder geval als onveilig beschouwd worden. De lijst met betreffende planten (de zogenoemde ‘verboden kruiden’ lijst) is als onderdeel II van de bijlage bij het besluit opgenomen en bevat 45 kruiden en 1 schimmel.

Dit rapport bevat beoordelingen van de gezondheidsrisico's van alle verboden kruiden en de daaruit voortvloeiende adviezen over al dan niet handhaven van de betreffende kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. De beoordelingen zijn uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mede met het oog op eventuele aanmelding van de in Nederland verboden kruiden voor de ‘negatieve’ lijst van EU-verordening 1925/2006 over de toevoeging van vitaminen, mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen.

Voor een zo efficiënt mogelijke beoordeling zijn de kruiden (inclusief 1 schimmel) eerst, waar mogelijk, op basis van overeenkomstige actieve stof(fen) en/of werkingsmechanisme ingedeeld in 5 categorieën. Als een kruid niet in een categorie paste, volgde indeling in een restcategorie. Voor de beoordelingen zijn in eerste instantie de algemene werkingsmechanismen en/of de eigenschappen van de actieve stof(fen) zo veel mogelijk per categorie geëvalueerd. Vervolgens zijn de gezondheidsrisico's van de kruiden en de schimmel afzonderlijk beoordeeld, waarbij waar mogelijk gebruik werd gemaakt van de beoordelingen per categorie, in combinatie met meer plantspecifieke informatie.

Op basis van de beoordelingen is voor 37 kruiden en de enige schimmel op de lijst met verboden kruiden gepleit voor handhaving in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Reden hiervoor was de aanwezigheid van cardiotoxische hartglycosiden zoals digoxine en digitoxine (7 kruiden), van de neurotoxische tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine (5 kruiden), van het neurotoxische thujon (3 kruiden), van carcinogene en/of genotoxische stoffen (3 kruiden) of van overige schadelijke stoffen (19 kruiden en 1 schimmel). Voor 7 kruiden is aangegeven dat handhaving verstandig lijkt omdat gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten. Voor één kruid – *Convolvulus scammonia* – waren er geen aanwijzingen voor schadelijke of toxische effecten, waardoor handhaving van dit kruid in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit op basis van de beschikbare gegevens niet nodig lijkt.

Aan de hand van de beoordelingen is een aantal (groepen van) stoffen geïdentificeerd waarvan het aannemelijk is dat de aanwezigheid ervan in kruiden(preparaten) zou kunnen leiden tot ernstige toxische effecten bij mensen die deze kruiden(preparaten) gebruiken. Het betreft:

- hartglycosiden (onder andere digoxine, digitoxine, oleander cardenoliden en strofantine-achtige cardenoliden);
- tropane alkaloiden (atropine, hyoscyamine en scopolamine);
- genotoxische en/of carcinogene componenten;
- thujon;
- een aantal niet-tropane alkaloiden (aconitine en nauw verwante aconitines, colchicine, ergometrine, ergotamine en overige ergot alkaloiden, sparteïne en strychnine);
- een aantal overige stoffen (ricine, (proto)anemonine en podophyllotoxine).

Dit rapport zou gebruikt kunnen worden om kruiden (en/of stoffen uit kruiden) te selecteren waarvoor het van belang kan zijn te beoordelen of deze opgenomen moeten worden in (onderdeel II van de bijlage van) het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Hierbij kan in eerste instantie gedacht worden aan kruiden die bovengenoemde stoffen bevatten. Gezien de ernstige toxische effecten van deze stoffen zouden echter ook meer algemene regels voor de aanwezigheid van deze stoffen in kruidenpreparaten overwogen kunnen worden, zoals maximumgehalten of een algemeen verbod. Dit dekt namelijk ook andere soorten van een plantengeslacht dan de nu op de lijst voorkomende soorten, evenals planten die nu niet zijn opgenomen op de lijst met verboden kruiden maar die wel dezelfde stoffen bevatten. Omdat het onderbouwen van dergelijke maximumgehalten of algemene verboden niet het doel was van de huidige kruidenevaluaties, is hier aanvullend onderzoek voor nodig.

1 Introductie

Kruiden(preparaten) hebben een ‘natuurlijk’ imago en worden vaak gebruikt vanwege (al dan niet vermeende) gunstige effecten op de gezondheid. Maar niet alles wat ‘natuurlijk’ is, is veilig: sommige kruiden kunnen (zeer) schadelijk zijn voor de gezondheid. Conform het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten moeten op de markt gebrachte kruidenpreparaten veilig zijn. Of ze ook daadwerkelijk veilig zijn wordt echter niet getoetst voordat ze op de markt worden gebracht, in tegenstelling tot de veiligheid van geneesmiddelen.

Niet alle kruidenpreparaten die in Nederland beschikbaar zijn, vallen onder het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten⁽¹⁾. Zo is het besluit niet van toepassing op specerijen en kruiden die genoemd worden in het Warenwetbesluit Specerijen en Kruiden⁽²⁾. Ook cosmetische producten, als bedoeld in het Warenwetbesluit Cosmetische Produkten⁽³⁾, aroma's, als bedoeld in het Warenwetbesluit Aroma's⁽⁴⁾, en kruiden die bestemd zijn om te worden bewerkt tot geneesmiddelen vallen niet onder dit besluit. Het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten verbiedt dat kruidenpreparaten substanties bevatten die schadelijk zijn voor de volksgezondheid. Tevens verbiedt dit besluit expliciet het gebruik van bepaalde planten in kruidenpreparaten, omdat deze in ieder geval als onveilig moeten worden beschouwd. De betreffende planten staan in onderdeel II (tot 2005 onderdeel III) van de bijlage van dit besluit.

Toen het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten in 2001 werd vastgesteld, telde onderdeel III van de bijlage ruim 40 verboden kruiden. In 2003 is *Piper methysticum* (Kava kava) aan de lijst met verboden kruiden toegevoegd omdat het in verband werd gebracht met ernstige levertoxiciteit⁽⁵⁾. Naar aanleiding van signalen van de Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie (NVF) dat een zevental kruiden onterecht opgenomen zou zijn op de lijst met verboden kruiden heeft het RIVM in 2004, in opdracht van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), risicobeoordelingen opgesteld voor deze 7 kruiden (*Juglans regia*, *Lycium barbarum*, *Lycopus europaeus*, *Magnolia officinalis*, *Rubia tinctorum*, *Stephania tetrandra* en *Vinca minor*) en geadviseerd over handhaving dan wel verwijdering van de lijst⁽⁶⁾. Naar aanleiding van deze beoordelingen zijn in 2005 *Lycium barbarum*, *Magnolia officinalis* en *Stephania tetrandra* van de lijst verwijderd⁽⁷⁾. Tevens werd de lijst omgenummerd tot onderdeel II⁽⁷⁾. In 2004 heeft het RIVM in opdracht van de VWA ook een risicobeoordeling uitgevoerd voor yohimbe en yohimbine⁽⁸⁾. De naam yohimbe wordt gebruikt voor plantendelen van *Pausinystalia yohimbe* of *Corynanthe yohimbe*. Naar aanleiding van deze beoordeling is deze plant in mei 2007 aan onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten toegevoegd. Tevens is toen een algemeen verbod op de aanwezigheid van yohimbe-alkaloïden of derivaten hiervan in kruidenpreparaten opgenomen in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten⁽⁹⁾. De lijst met verboden kruiden is sindsdien niet meer veranderd. In Tabel 1 staat een overzicht van de planten waarvoor op dit moment (begin 2009) een verbod van kracht is (45 kruiden en 1 schimmel).

Voor kruiden(preparaten) die aan aan voedingsmiddelen worden toegevoegd, geldt met ingang van 1 juli 2007 EU verordening 1925/2006 over de toevoeging van vitaminen, mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen⁽¹⁰⁾. Deze verordening zal, naast een lijst met toegestane vitaminen en mineralen, in de toekomst ook een lijst gaan bevatten met stoffen of ingrediënten waarvan toevoeging verboden dan wel aan beperking onderhevig is. Mede met het oog op eventuele aanmelding van de in Nederland verboden kruiden voor deze lijst, heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het RIVM gevraagd de gezondheidsrisico's van de nog niet eerder beoordeelde kruiden en de eveneens nog niet eerder beoordeelde schimmel te evalueren, en te adviseren over handhaving dan wel verwijdering van de bijlage. Deze beoordelingen zijn uitgevoerd in 2007 en 2008 en gerapporteerd in een vijftal tussenrapportages^(11,12,13,14,15). Dit rapport vormt de eindrapportage, met in hoofdstuk 2 een beschrijving van de gehanteerde aanpak en in hoofdstuk 3 tot en met 8 de verzamelde informatie en beoordelingen van alle verboden kruiden (inclusief de vijf in 2004 beoordeelde kruiden). In hoofdstuk 9 volgen ten slotte de discussie en conclusies.

Tabel 1 Overzicht van de 45 kruiden en 1 schimmel (Latijnse en Nederlandse naam) die zijn opgenomen in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (voorjaar 2009)

<i>Aconitum napellus</i>	monnikskap of duivelskruid
<i>Adonis vernalis</i>	voorjaarsadonis of duivelsoog
<i>Artemisia cina</i>	echt wormkruid
<i>Artemisia maritima</i>	zeealsem
<i>Atropa belladonna</i>	wolfskers
<i>Brassica nigra</i> (behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad)	zwarte mosterd
<i>Bryonia alba</i>	heggerank
<i>Cephaelis acuminata</i> of <i>Uragoga granatensis</i> (waaronder <i>Ipecacuanhae radix</i>)	geen Nederlandse naam
<i>Chenopodium ambrosioides</i> (var. <i>anthelminthicum</i>)	welriekende ganzevoet
<i>Chrysanthemum vulgare</i> of <i>Tanacetum vulgare</i>	boerenwormkruid of reinvaren
<i>Citrullus colocynthis</i>	kolokwint of kwintappel
<i>Claviceps purpurea</i>	moederkoorn
<i>Colchicum autumnale</i>	herfsttijloos
<i>Convallaria majalis</i>	lelietje-van-dalen
<i>Convolvulus scammonia</i>	geen Nederlandse naam
<i>Croton tiglium</i>	geen Nederlandse naam
<i>Datura stramonium</i>	doornappel
<i>Digitalis lanata</i>	wollig vingerhoedskruid
<i>Digitalis purpurea</i>	vingerhoedskruid
<i>Dryopteris filix-mas</i>	mannetjesvaren
<i>Exogonium purga</i> of <i>Ipomoea purga</i>	jalappe
<i>Genista tinctoria</i>	verfbrem

<i>Hyoscyamus niger</i>	bilzekruid
<i>Juglans regia</i> (behalve de noten)*	walnotenboom of okkernotenboom
<i>Juniperus sabina</i>	zevenboom
<i>Ledum palustre</i>	moerasrozemarijn
<i>Lobelia inflata</i>	lobeliakruid
<i>Lycopus europaeus</i> *	wolfspoot
<i>Mallotus philipinensis</i> of <i>Rottlera tinctoria</i>	kamala
<i>Mandragora officinalis</i>	alruin
<i>Nerium oleander</i>	oleander
<i>Pausinystalia yohimbe</i> of <i>Corynanthe yohimbe</i> *	geen Nederlandse naam
<i>Piper methysticum</i>	kava kava
<i>Podophyllum peltatum</i> (met uitzondering van de vruchten)	voetblad, meiappel of eendvoet
<i>Pulsatilla vulgaris</i> of <i>Anemona pulsatilla</i>	wildemanskruid of paarse anemoon
<i>Rauwolfia serpentina</i>	rauwolfia
<i>Ricinus communis</i>	kruisboom of wonderboom
<i>Rubia tinctorum</i> *	meekrap
<i>Sarothamnus scoparius</i> of <i>Cystisus scoparius</i>	bremkruid
<i>Scopolia carniolica</i>	klokbilzenkruid
<i>Solanum dulcamara</i>	bitterzoet
<i>Strophantus kombé</i>	strofantus
<i>Strychnos nux-vomica</i>	braaknootboom
<i>Teucrium chamaedrys</i>	gamander of wilde salie
<i>Urginea maritima</i> of <i>Scilla maritima</i>	zeeajuin
<i>Vinca minor</i> *	kleine maagdepalm

* Deze kruiden zijn beoordeeld in 2004 in opdracht van de VWA.

2 Aanpak

Om de gezondheidsrisico's van de verboden kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten zo efficiënt mogelijk te evalueren, is in eerste instantie gezocht naar mogelijke overeenkomsten tussen de kruiden die in deze bijlage worden genoemd. Na een eerste screening bleek dat de mogelijk schadelijke werking van verschillende kruiden toe te schrijven is aan vergelijkbare werkingsmechanismen en in sommige gevallen zelfs aan dezelfde actieve stoffen. Daarom is gekozen voor een stapsgewijze aanpak waarbij alle kruiden zo veel mogelijk ingedeeld werden in categorieën, gebaseerd op overeenkomstig primair werkingsmechanisme en/of actieve stoffen⁽¹¹⁾. De evaluatie betreft uitsluitend de kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten; er is niet naar informatie gezocht over eventuele andere kruiden die dezelfde of vergelijkbare werkzame stoffen bevatten.

Er is een globale screening naar informatie uitgevoerd in de onderstaande bronnen:

- Commissie E-monografieën⁽¹⁶⁾;
- Martindale⁽¹⁷⁾;
- Hagers Handbuch⁽¹⁸⁾;
- Trease and Evans Pharmacognosy⁽¹⁹⁾;
- Pubmed, Medline en Toxline, door middel van een beperkte literatuursearch naar toxicologische informatie;
- internet, door middel van een search naar relevante informatie.

Op basis van die globale screening werden de kruiden ingedeeld in de volgende zes categorieën:

- categorie 1: kruiden die hartglycosiden bevatten;
- categorie 2: kruiden die tropane alkaloïden bevatten;
- categorie 3: kruiden die overige (niet-tropane) alkaloïden bevatten;
- categorie 4: kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten;
- categorie 5: kruiden die thujon bevatten;
- categorie 6: overige kruiden.

Categorie 3 bevat naast een aantal kruiden ook de enige schimmel die in onderdeel II van de bijlage is opgenomen.

Categorie 6 bevat kruiden die op basis van de globale screening niet ingedeeld konden worden in één van de andere categorieën en waarvoor ook geen additionele categorie kon worden gevormd.

In Tabel 2 staat een overzicht gegeven van de verboden kruiden ingedeeld per categorie.

Tabel 2 Overzicht van de verboden kruiden die op dit moment zijn opgenomen in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, ingedeeld per categorie

Categorie 1 Kruiden die hartglycosiden bevatten <i>Adonis vernalis</i> <i>Convallaria majalis</i> <i>Digitalis lanata</i> <i>Digitalis purpurea</i> <i>Nerium oleander</i> <i>Strophantus kombé</i> <i>Urginea maritima</i> of <i>Scilla maritima</i>	Categorie 4 Kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten. <i>Croton tiglium</i> <i>Juglans regia</i> <i>Rubia tinctorum</i>
Categorie 2 Kruiden die tropane alkaloiden bevatten <i>Atropa belladonna</i> <i>Datura stramonium</i> <i>Hyoscyamus niger</i> <i>Mandragora officinalis</i> <i>Scopolia carniolica</i>	Categorie 5 Kruiden die thujon bevatten <i>Artemisia cina</i> <i>Artemisia maritima</i> <i>Chrysanthemum vulgare</i> of <i>Tanacetum vulgare</i> <i>Juniperus sabina</i>
Categorie 3 Kruiden die overige alkaloiden bevatten <i>Aconitum napellus</i> <i>Cephaelis acuminata</i> of <i>Uragoga granatensis</i> <i>Claviceps purpurea</i> <i>Colchicum autumnale</i> <i>Genista tinctoria</i> <i>Lobelia inflata</i> <i>Pausinystalia yohimbe</i> of <i>Corynanthe yohimbe</i> <i>Rauwolfia serpentina</i> <i>Sarothamnus scoparius</i> of <i>Cystisus scoparius</i> <i>Solanum dulcamara</i> <i>Strychnos nux-vomica</i>	Categorie 6 Overige kruiden <i>Brassica nigra</i> <i>Bryonia alba</i> <i>Chenopodium ambrosioides</i> <i>Citrullus colocynthis</i> <i>Convolvulus scammonia</i> <i>Dryopteris filix-mas</i> <i>Exogonium purga</i> of <i>Ipomoea purga</i> <i>Ledum palustre</i> <i>Lycopus europaeus</i> <i>Mallotus philipinensis</i> of <i>Rottlera tinctoria</i> <i>Piper methysticum</i> <i>Podophyllum peltatum</i> <i>Pulsatilla vulgaris</i> of <i>Anemona pulsatilla</i> <i>Ricinus communis</i> <i>Teucrium chamaedrys</i> <i>Vinca minor</i>

Vervolgens zijn beoordelingen opgesteld voor de individuele kruiden, waarbij de algemene werkingsmechanismen en/of de eigenschappen van de actieve stoffen zo veel mogelijk per categorie behandeld werden. De meer plantspecifieke informatie (zoals in welke plantendelen de actieve stoffen zich bevinden en eventuele recente meldingen van

vergiftigingen bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC)) zijn per kruid behandeld.

De beoordelingen zijn gebaseerd op een screening naar informatie over de kruiden in de hierboven beschreven databronnen. Daarnaast is de Toxicologische Informatie en Kennisbank (TIK) van het NVIC geraadpleegd naar recente meldingen (vanaf 2000) van intoxicaties. Voor de beoordelingen is gezocht naar:

- informatie over werkzame stoffen in het betreffende kruid;
- de toepassingen en de bijwerkingen van het kruid;
- interacties met geneesmiddelen;
- acute en chronische toxiciteit;
- mutageniteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (werkzame stoffen in) het kruid;
- gerapporteerde vergiftigingen.

Opgemerkt dient te worden dat de beoordelingen kwalitatief zijn, gericht op het in kaart brengen van de schadelijke of toxische effecten van de betreffende kruiden. Het betreft dus geen effectiviteitsbeoordeling, noch een kwantitatieve risicobeoordeling van specifieke kruidenpreparaten. De hiervoor benodigde informatie, zoals de exacte samenstelling van kruidenpreparaten en de aanbevolen dosering, was namelijk niet voorhanden.

In de hoofdstukken 3 tot en met 8 worden de beoordelingen van gezondheidsrisico's van de verboden kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten besproken volgens bovenstaande indeling in zes categorieën en zoals eerder gerapporteerd^(6,8,11-15). De conclusies per kruid staan in de laatste paragraaf van de afzonderlijke hoofdstukken. Verklaringen voor gebruikte afkortingen en diverse genoemde medische termen staan achter in het rapport.

3 Kruiden die hartglycosiden bevatten (categorie 1)

3.1 Inleiding

In categorie 1 zijn de kruiden in onderdeel II van de bijlage ondergebracht waarvan op basis van een eerste screening naar informatie werd aangenomen dat de toxiciteit werd bepaald door de aanwezigheid van hartglycosiden. De betreffende kruiden en hartglycosiden staan in Tabel 3. Voor de beoordelingen van deze kruiden zijn eerst de mogelijke risico's van de aanwezigheid van hartglycosiden in kruidenpreparaten in kaart gebracht (paragraaf 3.2). Vervolgens zijn de verschillende kruiden afzonderlijk geëvalueerd, waarbij ook naar meer plantspecifieke informatie is gekeken (paragraaf 3.3). De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden in onderdeel II van de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 3.4.

Tabel 3 Kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die hartglycosiden bevatten

Naam kruid	Actieve componenten
<i>Adonis vernalis</i>	adonitoxine, cymarine, k-strofantine- β en k-strofantoside
<i>Convallaria majalis</i>	convallatoxine, convallaside, convallatoxol, desglucocheirotaxine en lokundjoside
<i>Digitalis lanata</i>	digoxine en digitoxine
<i>Digitalis purpurea</i>	digoxine en digitoxine
<i>Nerium oleander</i>	oleandrine en digitalinum verum
<i>Strophantus kombé</i>	k-strofantoside, erysimoside en k-strofantine- β
<i>Urginea maritima</i> of <i>Scilla maritima</i>	scillaren A en proscillaridin A

3.2 Algemene informatie hartglycosiden

Hartglycosiden vormen een grote groep van natuurlijke stoffen die farmacologische effecten op de hartspier hebben. Hartglycosiden kunnen worden opgesplitst in twee subgroepen, te weten bufadiënoliden en cardenoliden. Bufadiënoliden worden geproduceerd in de huid van kikkers en in enkele lelieachtige en ranonkelachtige planten, cardenoliden komen voor in diverse andere planten⁽¹⁹⁾. De bekendste cardenoliden zijn digitoxine en digoxine. Deze hartglycosiden komen voor in *Digitalis lanata* en *Digitalis purpurea*. Diverse planten bevatten hartglycosiden met een vergelijkbaar werkingsmechanisme en met vergelijkbare farmacologische effecten als digitoxine en digoxine. Twee belangrijke groepen cardenoliden worden gevormd door strofantineachtige cardenoliden en oleander cardenoliden. Naast natuurlijk voorkomend digoxine is digoxine tevens verkrijgbaar als geregistreerd geneesmiddel.

De werking van hartglycosiden berust op de sterke en specifieke remming van de intrinsieke membraanpomp natrium/kalium-ATPase (Na^+K^+ -ATPase)⁽²⁰⁾. Door remming van deze ionenpomp in de hartspier wordt de intracellulaire K^+ -concentratie verlaagd en de intracellulaire Na^+ -concentratie verhoogd, wat indirect leidt tot verhoogde intracellulaire Ca^{2+} -concentraties door verhoogde Ca^{2+} -influx en/of door verlaagde Ca^{2+} -efflux door Na^+ - Ca^{2+} -uitwisseling. Deze verhoogde intracellulaire Ca^{2+} -concentraties leiden tot een verhoogde contractiekracht van de hartspier (positief inotropoep effect)⁽²⁰⁻²¹⁾. Daarnaast remmen hartglycosiden ook Na^+K^+ -ATPase in het autonome zenuwstelsel waardoor de prikkelgeleiding over de atrioventriculaire knoop afneemt. Dit heeft een daling van de hartslagfrequentie tot gevolg (negatief chronotropoep effect). Als gevolg van de toegenomen contractiekracht van het hart en de gedaalde hartslagfrequentie wordt de werking van het hart efficiënter. Vanwege deze farmacologische effecten worden hartglycosiden gebruikt bij de behandeling van hartfalen en hartinsufficiëntie⁽²⁰⁾. Na absorptie van hartglycosiden is de concentratie van hartglycosiden in de hartspier aanzienlijk hoger dan in het plasma. De farmacologische effectiviteit van de hartglycosiden is zowel afhankelijk van het aglycon (het molecuul zonder suikerdeel) als van het suikergedeelte van het molecuul. De daadwerkelijke farmacologische werking ligt bij het aglycon, maar de suikers maken de stoffen beter oplosbaar en verhogen de binding van de hartglycosiden aan de hartspier⁽¹⁹⁾.

Naast de hierboven beschreven effecten op het hart zijn er ook andere effecten van hartglycosiden beschreven. Zo kunnen hartglycosiden nierklaring verhogen en glomerulaire filtratie bevorderen door remming van Na^+K^+ -ATPase in niertubuli^(19,22) en zijn er aanwijzingen dat digoxine virale myocarditis verslechtert⁽²³⁾.

In Nederland zijn (najaar 2007) zes geregistreerde geneesmiddelen op de markt met digoxine als werkzame stof⁽²⁴⁾. De geneesmiddelen op basis van digoxine zijn bestemd voor de behandeling van chronisch congestief hartfalen met systolische dysfunctie en voor toepassing bij hartfalen met atriumfibrilleren. Verder worden geneesmiddelen op basis van digoxine gebruikt voor behandeling van bepaalde hartritmestoornissen⁽²⁴⁾. Ook zijn er homeopathische medicijnen geregistreerd op basis van kruiden die hartglycosiden bevatten. Toepassingen hiervan worden niet vermeld⁽²⁴⁾.

Geneesmiddelen op basis van digoxine zijn gecontra-indiceerd bij verschillende (andere dan de hierboven genoemde) hartaandoeningen en bij vergiftigingen met hartglycosiden. In het algemeen gelden voor het gebruik van hartglycosiden als geneesmiddel kaliumdeficiëntie en behandeling met andere hartglycosiden als contra-indicaties⁽¹⁶⁾ (hoewel in Nederland alleen digoxine als geregistreerd geneesmiddel toegelaten is). De geneesmiddelen kunnen – voor zover bekend – zonder gevaar gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Hoewel digoxine in kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden, is digoxine niet gecontra-indiceerd tijdens lactatie⁽²⁴⁾.

Interacties kunnen ontstaan met stoffen die effecten op de absorptie, het metabolisme, de distributie en/of de excretie van hartglycosiden hebben (> 30 geneesmiddelen worden genoemd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)). Dit kan – afhankelijk van het soort effect – leiden tot verhoogde of verlaagde serumconcentratie van

digoxine. Ook het gebruik van sint-janskruid kan het digoxinegehalte in het serum verlagen⁽²⁴⁾. Verder kunnen geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren interacties met hartglycosiden vertonen⁽¹⁷⁾. Dit geldt onder andere voor quinidine, calcium, corticosteroïden, saluretica en laxeermiddelen⁽¹⁶⁾.

Het therapeutische venster van hartglycosiden is smal. Over het algemeen wordt als vuistregel gehanteerd dat toxische effecten van hartglycosiden optreden vanaf 1,5 - 3 keer de therapeutische dosis⁽²⁵⁾. Door dit kleine therapeutische venster kunnen ook bij therapeutische dosering bijwerkingen optreden wanneer de conditie van de patiënt of de gevoeligheid voor digoxine is veranderd⁽²⁴⁾.

De verschijnselen die kunnen optreden na gebruik van (een te hoge dosis van) hartglycosiden (uit kruiden of geneesmiddelen) kunnen onderverdeeld worden in drie typen, namelijk stoornissen in het maagdarmkanaal, neurologische effecten en effecten op het hart. Als bijwerkingen bij volwassenen zijn anorexie, misselijkheid, braken, zwakte, apathie, vermoeidheid, malaise, hoofdpijn, stoornissen in het gezichtsvermogen, depressie, verwardheid en psychoses vermeld. Bij hogere doseringen kunnen cardiale bijwerkingen optreden in de vorm van hartritmestoornissen, atrioventriculaire geleidingsstoornissen en stoornissen in de sinusknoop. Bij overdosering bij volwassenen zijn vooral de cardiale effecten zoals hierboven beschreven aanwezig. Daarnaast kunnen slaperigheid, verwardheid, opwinding, hallucinaties, psychose, hoofdpijn en stoornissen in het gezichtsvermogen voorkomen⁽²⁴⁾. Kinderen hebben een ander patroon van bijwerkingen dan volwassenen. Bij kinderen treden meestal aritmieën als eerste bijwerkingen en bij overdosering op. Het CBG geeft aan dat voor volwassenen zonder hartziekte inname van meer dan 25 mg digoxine tot de dood leidt en dat voor een kind van 1-3 jaar zonder hartziekte inname van meer dan 10 mg digoxine tot de dood leidt (indien geen behandeling plaatsvindt)⁽²⁴⁾.

In vitro zijn er aanwijzingen dat de interspecies verschillen in gevoeligheid voor de toxiciteit van hartglycosiden groot zijn. Verschillende geteste hartglycosiden (onder andere digitoxine, digoxine, convallatoxine, ouabaïne en oleandrine) vertoonden een meer dan honderdvoud hogere toxiciteit in gekweekte humane en apencellen in vergelijking met cellijnen van muizen en hamsters⁽²⁶⁾. Ook op basis van *in vivo* gegevens kan geconcludeerd worden dat er grote interspecies verschillen in de gevoeligheid voor hartglycosiden zijn. Zo bleken honden, katten, geiten en apen zeer gevoelig te zijn voor een mengsel van cardenoliden uit *Nerium oleander*, terwijl knaagdieren en vogels ongevoelig waren⁽²⁷⁾. De humane gevoeligheid voor cardenoliden uit *Nerium oleander* is te vergelijken met de gevoeligheid van de hond⁽²⁷⁾.

3.3 Informatie individuele kruiden

3.3.1 *Adonis vernalis* (voorjaarsadonis of duivelsoog)

Bij het NVIC zijn geen recente meldingen van intoxicaties met *Adonis vernalis* bekend. Er is geen monografie van de World Health Organization (WHO) of European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) gewijd aan *Adonis vernalis*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Adonis vernalis* beschikbaar.

De plant *Adonis vernalis* behoort tot de ranonkelfamilie en bevat hartglycosiden (cardenoliden) waaronder adonitoxine (15-20 % van de hartglycosiden), cymarine (5-6 % van de hartglycosiden; synoniem k-strofantine- α), k-strofantine- β (15-18 % van de hartglycosiden) en k-strofantoside (5-8 % van de hartglycosiden; synoniem k-strofantine- γ). De bovengrondse delen bevatten ongeveer 0,2-1 % hartglycosiden, de wortels bevatten minder dan 0,2 % hartglycosiden⁽²⁵⁾.

Voor cymarine en k-strofantoside werden absorpties van respectievelijk 47 % en 16 % gemeten in 33 mannelijke vrijwilligers na orale toediening, en voor de chemisch verwante stof ouabaïne (g-strofantine) werd een absorptie van 1,4 % gemeten in dezelfde studie⁽²⁸⁾. Voor de overige strofantineachtige hartglycosiden wordt een humane orale absorptie van <10 % beschreven⁽²⁵⁾.

Over de acute toxiciteit van cymarine en adonitoxine zijn beperkte gegevens beschikbaar. Voor de kat is een i.v. LD₅₀ van 0,095 mg/kg lg voor cymarine⁽²⁹⁻³⁰⁾ en van 0,191 mg/kg lg voor adonitoxine⁽²⁹⁾ beschreven. Voor de overige strofantineachtige hartglycosiden uit *Adonis vernalis* zijn geen acute toxiciteitsgegevens beschikbaar, maar wel voor de chemisch verwante stof ouabaïne (g-strofantine). Voor ouabaïne is een i.v. LD₅₀ van 0,33-0,44 mg/kg lg voor het konijn⁽¹⁸⁾, 0,15 mg/kg lg voor de kat⁽²⁵⁾ en 14 mg/kg lg voor de rat⁽²⁵⁾ beschreven. Voor de mens werd een letale dosis van 1 mg (i.v.) of 75 mg (oraal) aangegeven voor ouabaïne⁽²⁵⁾. In het kader van classificatie en labelling is de stof ouabaïne gelabeld met de R-zinnen 23, 25 en 33, dat wil zeggen 'vergiftig bij inademing', 'vergiftig bij opname door de mond' en 'gevaar voor cumulatieve effecten'. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Adonis vernalis*.

In Nederland zijn meerdere niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van *Adonis vernalis* geregistreerd (toepassing wordt niet vermeld), maar geen reguliere geneesmiddelen⁽²⁴⁾. De gedroogde, bovengrondse delen van *Adonis vernalis* worden volgens de beschrijving in de Commissie E-monografie zowel in kruiden- als in homeopathische geneesmiddelen gebruikt⁽¹⁶⁾. Geneesmiddelen op basis van *Adonis vernalis* worden gebruikt bij milde hartstoornissen, in het bijzonder wanneer deze gepaard gaan met symptomen aan het zenuwstelsel. Contra-indicaties zijn behandeling met digitalis hartglycosiden en kaliumdeficiëntie⁽¹⁶⁾. Bijwerkingen zijn niet beschreven in de Commissie E-monografie, maar bij overdosering kunnen misselijkheid, overgeven en hartritmestoornissen optreden⁽¹⁶⁾. De werkzaamheid en bijwerkingen van *Adonis vernalis*

kunnen door gelijktijdige behandeling met quinidine, calcium, saluretica, laxeermiddelen en glycocorticoïden versterkt worden⁽¹⁶⁾.

Voor *Adonis vernalis* geldt dat de gehele plant giftig is. De vergiftigingsverschijnselen zijn te vergelijken met die van *Digitalis purpurea*, maar zijn milder⁽¹⁷⁾. De eerste verschijnselen van vergiftiging met *Adonis vernalis* zijn misselijkheid, braken, diarree en maagpijn. Ook kan inname kalmerend en diuretisch werken en kunnen hartritmestoornissen optreden. Bij inname van 2 gram bladeren van *Adonis vernalis* kan al verwijding van de kransslagader optreden volgens de website Giftplanten⁽³⁰⁾.

3.3.2 *Convallaria majalis* (lelietje-van-dalen)

Bij het NVIC zijn negen recente meldingen (2000-2006) van intoxicaties met *Convallaria majalis* bekend. Het betrof hierbij onder andere de accidentele inname van kleine stukjes plantenmateriaal door jonge kinderen en in twee gevallen het drinken van bloemenwater waarin lelietjes-van-dalen hadden gestaan. Hierbij werden geen symptomen waargenomen. In één geval was sprake van hoofdpijn, keelpijn en lichte verhoging van de lichaamstemperatuur bij een volwassen vrouw nadat zij gedurende twee dagen lelietjes-van-dalen uit de tuin had gerooid; een verband tussen klachten en contact met het plantmateriaal werd in dit geval onwaarschijnlijk geacht. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Convallaria majalis*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Convallaria majalis* beschikbaar.

Convallaria majalis bevat hartglycosiden (cardenoliden) zoals convallatoxine (4-40 % van de totale hoeveelheid hartglycosiden), convallaside (4-24 % van de totale hoeveelheid hartglycosiden), convallatoxol (10-20 % van de totale hoeveelheid hartglycosiden), desglucocheirotoxine (3-15 % van de totale hoeveelheid hartglycosiden) en lokundjoside (1-25 % van de totale hoeveelheid hartglycosiden)⁽³¹⁾. De hartglycosiden komen in alle plantendelen en weefsels voor en vormen in *Convallaria majalis* 0,5-1,5 % van de droge stof van de bladeren⁽¹⁸⁾. Voor convallatoxine wordt een humane orale absorptie van ongeveer 10 % vermeld; voor de overige hartglycosiden is hierover niets bekend⁽³¹⁾.

Over de acute toxiciteit van de cardenoliden uit *Convallaria majalis* zijn beperkte gegevens beschikbaar. Deze stoffen hebben een vergelijkbare werking met de cardenoliden uit *Digitalis*. Voor convallatoxol is een i.p. LD₅₀ van 0,14 mg/kg lg voor de kat, 0,2 mg/kg lg voor de cavia, 30 mg/kg lg voor de muis en 56 mg/kg lg voor de rat beschreven⁽³¹⁾. De gerapporteerde i.p. LD₅₀ voor convallatoxine was 0,3 mg/kg lg voor de cavia. Convallatoxine is giftiger dan convallatoxol in de muis en in de rat, maar minder giftig in de kat en in de cavia⁽³¹⁾. In cavia's was de i.v. LD₅₀ van een complex van hartglycosiden (0,19 mg/kg lg) lager dan de LD₅₀ van convallatoxine als individuele stof (0,31 mg/kg lg)⁽³¹⁾. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Convallaria majalis*.

In Nederland zijn meerdere niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van *Convallaria majalis* geregistreerd (toepassingen worden niet vermeld), maar geen reguliere geneesmiddelen (najaar 2007)⁽²⁴⁾. De gedroogde bovengrondse delen van *Convallaria majalis* worden volgens de Commissie E-monografie gebruikt bij de behandeling van verschillende hartkwalen zoals milde hartinsufficiëntie, ouderdomsgerelateerde hartinsufficiëntie en chronisch cor pulmonale⁽¹⁶⁾. Ook de gedroogde wortelstokken en wortels kunnen gebruikt worden in de homeopathische geneeskunde en de kruidengeneeskunde⁽¹⁸⁾. Contra-indicaties zijn behandeling met digitalis hartglycosiden en kaliumdeficiëntie⁽¹⁶⁾. De Commissie E geeft aan dat misselijkheid, overgeven en hartritmestoornissen als bijwerkingen kunnen optreden⁽¹⁶⁾. De werkzaamheid en de bijwerkingen van *Convallaria majalis* kunnen door gelijktijdige behandeling met quinidine, calcium, saluretica, laxemiddelen en glycocorticoïden versterkt worden⁽¹⁶⁾.

Het Committee for Veterinary Medicinal Products van het European Medicines Agency (EMA) geeft aan dat verondersteld wordt dat de symptomen van een vergiftiging met *Convallaria majalis* vergelijkbaar zijn met de symptomen van een *Digitalis* vergiftiging⁽³¹⁾. Een vergelijking van de ernst van de symptomen wordt niet gemaakt. De belangrijkste symptomen zouden hartritmestoornissen en effecten op het maagdstelsel (misselijkheid, overgeven, diarree) en het centrale zenuwstelsel (hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, verstoring van het gezichtsvermogen) zijn^(29,31). Verder kan *Convallaria majalis* leiden tot hartinsufficiëntie, bradycardie, en bloeddrukstijging eventueel gevolgd door een bloeddrukdaling. Uiteindelijk kan ook de dood intreden door boezemfladder⁽²⁹⁾. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft *Convallaria majalis* als onveilig bestempeld voor het gebruik in eten, drinken en medicijnen⁽¹⁷⁾.

3.3.3 *Digitalis lanata* (wollig vingerhoedskruid)

Bij het NVIC zijn de afgelopen jaren (2000-2006) ongeveer achttien informatieverzoeken per jaar binnengekomen naar aanleiding van vermeende blootstelling aan vingerhoedskruid (zie ook resultaten screening voor *Digitalis purpurea*). Geen van deze informatieverzoeken had specifiek betrekking op *Digitalis lanata*. In Nederland komt *Digitalis purpurea* zeer algemeen voor; zowel in het wild als in tuinen, bermen, parken en plantsoenen. De vermeende blootstellingen aan vingerhoedskruid betroffen dan ook waarschijnlijk *Digitalis purpurea* en niet *Digitalis lanata*. De meeste gevallen betroffen kleine kinderen die een hapje hadden genomen van een plant (deel niet nader gespecificeerd). In enkele gevallen was er sprake van een volwassene die beweerde bewust vingerhoedskruid ingenomen te hebben om zichzelf te vergiften. In één van deze gevallen is de inname bevestigd door bepaling van digoxine in het bloed. Er werden geen ernstige hartritmestoornissen gemeld en behandeling met antidotum (toediening van anti-Digitalis Fab-fragmenten) heeft, voor zover bij het NVIC bekend, niet plaatsgevonden na inname van plantmateriaal. Antidotumbehandeling wordt met enige regelmaat wel toegepast na vergiftiging met het geneesmiddel digoxine. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Digitalis lanata*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Digitalis lanata*.

Digitalis lanata bevat onder andere hartglycosiden (cardenoliden), digitanol glycosiden en steroïde saponinen. De hartglycosiden komen in alle plantendelen en weefsels voor, en vormen in *Digitalis lanata* 0,5-1,5 % van de droge stof van de bladeren. Er zijn meer dan tachtig verschillende hartglycosiden uit *Digitalis lanata* bekend, waarvan digoxine en digitoxine het meest bekend zijn⁽¹⁸⁾. Het gebruik van digoxine als geneesmiddel staat beschreven in de algemene inleiding over hartglycosiden. De opname van digoxine uit het maagdarmkanaal varieert afhankelijk van de formulering die gebruikt wordt van 70-90 %⁽¹⁷⁾. Absorptie uit plantenmateriaal wordt niet vermeld in Martindale. Digoxine kan de bloed-hersenbarrière en de bloed-placentabarrière passeren en is gedetecteerd in moedermelk. De halfwaardetijd voor eliminatie uit het lichaam is 1,5-2 dagen. Digitoxine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en wordt langzamer uitgescheiden dan digoxine met een halfwaardetijd van zeven of meer dagen⁽¹⁷⁾.

Acute toxiciteitsgegevens voor digitoxine en digoxine uit dierstudies zijn beperkt. Voor digitoxine is een i.v. LD₅₀ van 0,45 mg/kg lg voor de kat gemeld⁽³⁰⁾. Voor digoxine is voor de kat een i.v. LD₅₀ van 0,25 mg/kg lg gerapporteerd en voor de verwante stof gitoxine een i.v. LD₅₀ van 0,65 mg/kg lg voor de kat⁽³⁰⁾. Het CBG geeft aan dat voor volwassenen zonder hartziekte inname van meer dan 25 mg digoxine tot de dood leidt en dat voor een kind van 1-3 jaar zonder hartziekte inname van meer dan 10 mg digoxine tot de dood leidt (indien geen behandeling plaatsvindt)⁽²⁴⁾. In het kader van classificatie en labelling is de stof digitoxine gelabeld met de R-zinnen 23, 25 en 33, dat wil zeggen ‘vergiftig bij inademing’, ‘vergiftig bij opname door de mond’ en ‘gevaar voor cumulatieve effecten’. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Digitalis lanata*. Acute toxiciteitsgegevens voor gedroogde bladeren van *Digitalis lanata* zijn voorhanden. Voor de mens wordt 2-3 g als letale dosis beschouwd⁽¹⁸⁾. Hierbij wordt wel de kanttekening gemaakt dat ernstige vergiftigingen zelden voorkomen doordat de bittere smaak de inname beperkt en tot braken leidt, wat de opname van de hartglycosiden vermindert⁽¹⁸⁾. Voor paarden is 25 g gedroogde *Digitalis lanata* een letale dosis, voor honden is ongeveer 5 g letaal. Varkens van ongeveer 50 kg die 50-100 g gedroogde *Digitalis lanata*-bladeren kregen vertoonden duidelijke symptomen van vergiftiging en 5 van de 10 varkens stierven binnen 24 uur⁽¹⁸⁾.

Vergiftigingen met *Digitalis lanata* worden gekenmerkt door irritaties in het maagdarmkanaal die zich uiten door misselijkheid, overgeven en diarree. Na enkele uren kan – na absorptie van de hartglycosiden – een hartslagvertraging optreden die met extrasystolen en stoornissen in de prikkelgeleiding gepaard gaat. Na enige tijd versnelt de hartslag terwijl deze tegelijk ook zwakker wordt. Uiteindelijk kan dit leiden tot een bloeddrukdaling en hartstilstand. De dood wordt vaak door kamerfladderen veroorzaakt. Verder kunnen deze symptomen gepaard gaan met braken, cyanose, angstgevoel, koud zweet en oorsuizingen en ook hallucinaties en delirium. De dood kan ofwel op de eerste dag optreden ofwel pas na een aantal dagen⁽¹⁸⁾. Vergiftigingen kunnen optreden wanneer de therapeutische dosis 1,5-3 keer overschreden wordt (gerapporteerde therapeutische

range voor digitoxine ~10-35 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾ en voor digoxine 0,5-2,0 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾, en voor digoxine bij hartfalen 0,5-0,9 ng/ml serum⁽²¹⁾).

In Nederland zijn op dit moment (najaar 2007) zes geregistreerde geneesmiddelen op de markt met digoxine als werkzame stof⁽²⁴⁾. Er zijn geen homeopathische en reguliere geneesmiddelen op basis van *Digitalis lanata* geregistreerd in Nederland⁽²⁴⁾.

Recentelijk zijn er in de literatuur een tweetal gevallen van vergiftiging met digitalis beschreven, waarbij niet vermeld (of niet duidelijk) is of het om een vergiftiging met plantmateriaal (en welke digitalisvariant dan) of met een geneesmiddel gaat en wat de tijd tussen de blootstelling en het optreden van de effecten was. Een vrouw (83 jaar oud) met een digitoxinegehalte in het serum van 86 µg/l (therapeutische range ~10-35 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾) werd met klachten van kortademigheid en misselijkheid in het ziekenhuis opgenomen en had bidirectionele ventriculaire hartkloppingen die kenmerkend zijn voor digitoxine vergiftiging⁽³²⁾. Een kind (3 jaar oud) met een digoxinegehalte van 2,9 ng/ml (gerapporteerde therapeutische range 0,5-2,0 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾, bij hartfalen 0,5-0,9 ng/ml serum⁽²¹⁾) had last van hartritmestoornissen en een wisselend bewustzijnsniveau en moest aanhoudend overgeven⁽³³⁾.

De FDA heeft in 1997 consumenten gewaarschuwd geen voedingssupplementen te kopen of te eten die 'plantain' bevatten, omdat deze producten mogelijk *Digitalis lanata* bevatten dat foutief gelabeld is als 'plantain'. De FDA omschrijft *Digitalis lanata* als een plant die krachtige hartstimulerende componenten bevat en die levensbedreigende hartreacties, waaronder hartstilstand, kan veroorzaken na inname⁽³⁴⁾. In een publicatie van de FDA wordt beschreven dat twee patiënten die een voedingssupplement hebben gebruikt dat verontreinigd was met *Digitalis lanata* een verhoogde digoxineconcentratie in hun serum en meerdere van bovenstaande klachten hadden⁽³⁵⁾.

3.3.4 *Digitalis purpurea* (vingerhoedskruid)

Bij het NVIC zijn de afgelopen jaren (2000-2006) ongeveer achttien informatieverzoeken per jaar binnengekomen naar aanleiding van vermeende blootstelling aan vingerhoedskruid (zie ook resultaten screening voor *Digitalis lanata*). In Nederland komt *Digitalis purpurea* zeer algemeen voor; zowel in het wild als in tuinen, bermten, parken en plantsoenen. De vermeende blootstellingen aan vingerhoedskruid betroffen dan ook waarschijnlijk *Digitalis purpurea*. De meeste gevallen betroffen kleine kinderen die een hapje hadden genomen van een plant. In enkele gevallen was er sprake van een volwassene die beweerde bewust vingerhoedskruid ingenomen te hebben om zichzelf te vergiften. In één van deze gevallen is de inname bevestigd door bepaling van digoxine in het bloed. Er werden geen ernstige hartritmestoornissen gemeld en behandeling met antidotum (toediening van anti-Digitalis Fab-fragmenten) heeft, voor zover bij het NVIC bekend, niet plaatsgevonden na inname van plantmateriaal. Deze behandeling wordt met enige regelmaat wel toegepast na vergiftiging met het geneesmiddel digoxine. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Digitalis purpurea*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Digitalis purpurea*.

Digitalis purpurea bevat onder andere hartglycosiden (cardenoliden), digitanol hartglycosiden en steroïde saponines. De hartglycosiden komen in alle plantendelen en weefsels voor, en vormen in *Digitalis purpurea* minstens 0,3 % van de droge stof van de bladeren⁽¹⁸⁾. Er zijn meer dan dertig verschillende hartglycosiden uit *Digitalis purpurea* bekend, waarvan digitoxine en digoxine de bekendste zijn. Het gebruik van digoxine als geneesmiddel staat beschreven in de algemene inleiding over hartglycosiden. De opname van digoxine uit het maagdarmkanaal varieert afhankelijk van de formulering die gebruikt wordt van 70-90 %⁽¹⁷⁾. Absorptie uit plantenmateriaal wordt niet vermeld in Martindale. Digoxine kan de bloed-hersenbarrière en de bloed-placentabarrière passeren en is gedetecteerd in moedermelk. De halfwaardetijd voor eliminatie uit het lichaam is 1,5-2 dagen. Digitoxine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en wordt langzamer uitgescheiden dan digoxine met een halfwaardetijd van 7 of meer dagen⁽¹⁷⁾.

Acute toxiciteitsgegevens voor digitoxine en digoxine uit dierstudies zijn beperkt. Voor digitoxine is een i.v. LD₅₀ van 0,45 mg/kg lg voor de kat gemeld⁽³⁰⁾. Voor digoxine is voor de kat een i.v. LD₅₀ van 0,25 mg/kg lg gerapporteerd en voor de verwante stof gitoxine een i.v. LD₅₀ van 0,65 mg/kg lg voor de kat⁽³⁰⁾. Het CBG geeft aan dat voor volwassenen zonder hartziekte inname van meer dan 25 mg digoxine tot de dood leidt en dat voor een kind van 1-3 jaar zonder hartziekte inname van meer dan 10 mg digoxine tot de dood leidt (indien geen behandeling plaatsvindt)⁽²⁴⁾. In het kader van classificatie en labelling is digitoxine gelabeld met de R-zinnen 23, 25 en 33, dat wil zeggen 'vergiftig bij inademing', 'vergiftig bij opname door de mond' en 'gevaar voor cumulatieve effecten'. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Digitalis purpurea*.

De eerste symptomen van vergiftigingen met *Digitalis purpurea* worden veelal gekenmerkt door hoofdpijn en duizeligheid, speekselvloed, braakneigingen en hevige braken. Dit kan gevolgd worden door, of samengaan met, onverdraaglijke maagpijn en stoornissen aan het gezichtsvermogen zoals minder sterk kunnen zien, flikkeringen voor de ogen, geel of groen zien en blindheid. Verder kunnen kolieken, een onregelmatige hartslag, slapeloosheid, spiertrillingen en hallucinaties optreden. De symptomen kunnen 1 tot 4 uur na de blootstelling optreden of incidenteel pas na enkele dagen. De dood kan ofwel plotseling optreden ofwel pas na 5-13 dagen⁽¹⁷⁾. De doses waarbij deze effecten optreden kunnen variëren. Een dosis van 3,5 g *Digitalis purpurea* bladeren of 30 g *Digitalis* tinctuur was dodelijk, maar er zijn ook gevallen beschreven waarbij innames van 45 g bladeren en 50-100 g tinctuur overleefd werden⁽¹⁷⁾.

In Nederland zijn op dit moment (najaar 2007) zes geregistreerde geneesmiddelen op de markt met digoxine als werkzame stof⁽²⁴⁾. Verder zijn in Nederland meerdere niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van *Digitalis purpurea* geregistreerd (toepassingen worden niet vermeld), maar geen reguliere geneesmiddelen⁽²⁴⁾.

Recentelijk zijn er in de literatuur een tweetal gevallen van vergiftiging met digitalis beschreven, waarbij niet vermeld (of niet duidelijk) is of het om een vergiftiging met

plantmateriaal (en welke digitalisvariant dan) of met een geneesmiddel gaat en wat de tijd tussen de blootstelling en het optreden van de effecten was. Een vrouw (83 jaar oud) met een digitoxinegehalte in het serum van 86 µg/l (therapeutische range ~10-35 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾) werd met klachten van kortademigheid en misselijkheid in het ziekenhuis opgenomen en had bidirectionele ventriculaire hartkloppingen die kenmerkend zijn voor digitoxine vergiftiging⁽³²⁾. Een kind (3 jaar oud) met een digoxinegehalte van 2,9 ng/ml (gerapporteerde therapeutische range 0,5-2,0 ng/ml plasma⁽¹⁷⁾, bij hartfalen 0,5-0,9 ng/ml serum⁽²¹⁾) had last van hartritmestoornissen en een wisselend bewustzijnsniveau en moest aanhoudend overgeven⁽³³⁾. Ook is een vergiftiging met *Digitalis purpurea* beschreven. Een vrouw (36 jaar oud) had een brouwsel van *Digitalis purpurea* ingenomen en kwam in het ziekenhuis met klachten als misselijkheid en overgeven, buikpijn en cardiovasculaire shock met sinus bradycardie. De serumconcentraties van digitalis hartglycosiden waren op de eerste dag 13,1 ng/ml gitoxine, 112,6 ng/ml digitoxine, 3,3 ng/ml digitoxigenine en 8,9 ng/mL digitoxigenin mono-digitoxoside. Deze namen langzaam af gedurende de eerste vijf dagen. Ze werd behandeld met atropine, dimeticone, alginezuur en metoclopramide. Na vijf dagen waren de klachten voldoende verminderd en is de vrouw ontslagen uit het ziekenhuis⁽³⁶⁾.

3.3.5 *Nerium oleander* (oleander)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld ongeveer twaalf informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Nerium oleander*. Het betrof doorgaans inname van kleine hoeveelheden plantmateriaal door kleine kinderen. In enkele gevallen was sprake van volwassenen die sap van de plant op de huid en/of in het oog gekregen hadden, veelal bij snoeiwerkzaamheden, en hierdoor (milde) lokale klachten ontwikkelden. In één geval voelde een volwassen man zich niet lekker nadat hij enige uren daarvoor een tak van een oleanderstruik doorgebeten had. In gevallen van substantiële inname werd aangeraden het ecg te laten controleren; in geen enkel geval werden cardiale complicaties teruggemeld aan het NVIC. Er zijn verder geen details bekend over de aanwezigheid en de aard van eventuele klachten/symptomen bij de mogelijke blootstellingen. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Nerium oleander*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Nerium oleander*.

Alle plantendelen van *Nerium oleander* bevatten cardenoliden. Deze cardenoliden hebben een vergelijkbaar werkingsmechanisme met de cardenoliden uit *Digitalis*. De belangrijkste cardenoliden van de bladeren zijn oleandrine en digitalinum verum⁽¹⁹⁾. Verder komen in *Nerium oleander* onder andere folinerine, digitoxigenine en gitoxigenine voor. De zaden en de wortels van *Nerium oleander* bevatten de hoogste gehalten totale hartglycosiden en de bladeren bevatten het hoogste gehalte oleandrine⁽²⁷⁾. De orale absorptie van oleandrine wordt als 'goed' omschreven⁽³⁷⁾. Meer details en absorptiegegevens over de andere cardenoliden uit *Nerium oleander* zijn niet beschikbaar in de geraadpleegde bronnen.

Beperkte acute toxiciteitsgegevens voor de cardenoliden uit *Nerium oleander* zijn beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Voor de kat is een i.v. LD₅₀-waarde van 0,3 mg/kg beschreven voor oleandrine⁽³⁰⁾. Voor paarden zouden 15-20 g bladeren een

letale dosis vormen, voor runderen 10-20 g en voor schapen 1-2 g (niet gespecificeerd of dit verse of gedroogde bladeren zijn)⁽¹⁸⁾. In de literatuur zijn toxische effecten beschreven die waargenomen zijn na de accidentele of experimentele blootstelling van landbouwhuisdieren aan *Nerium oleander* en aan water waarin *Nerium oleander* gedreven heeft. In schapen die éénmalig blootgesteld werden aan 100 mg/kg lg gedroogde *Nerium oleander*-bladeren werden verschillende symptomen, gerelateerd aan het hart, waargenomen zoals kolieken, hartritmestoornissen en *sudden death*⁽³⁸⁾. De dood werd voorafgegaan door ventriculaire tachycardie en fibrilleren. Buiten het hart om werden ook nog andere symptomen zoals maagdarfstoornissen en toename van de urineproductie beschreven⁽³⁸⁾. Vergelijkbare bevindingen zijn beschreven voor de (accidentele) inname van *Nerium oleander* door andere dieren⁽³⁸⁾. De dodelijke hoeveelheid oleandrine voor de mens zit in 15-20 g verse oleanderbladeren⁽²⁹⁾. Ongeveer 6 g hout en bast en ongeveer 8-10 zaden zouden dodelijk zijn voor de mens⁽¹⁹⁾. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Nerium oleander*.

In Nederland is een aantal niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van oleander (niet verder gespecificeerd) geregistreerd (toepassingen worden niet vermeld), maar geen reguliere geneesmiddelen (najaar 2007)⁽²⁴⁾. *Nerium oleander* werd vroeger gebruikt om abortus op te wekken, om hartfalen, lepra, malaria, ringvuur (huidziekte), spijsverteringsmoeilijkheden en vaatziekten te behandelen, en volgens Langford en Boor als zelfmoordmiddel⁽²⁷⁾. In de homeopathie wordt *Nerium oleander* gebruikt om de hartactiviteit te versterken en de urineproductie te bevorderen⁽³⁹⁾. Hierbij wordt aangegeven dat preparaten voor inwendig gebruik alleen onder strikt medisch toezicht mogen worden gebruikt in verband met de giftige aard van de plant⁽³⁹⁾. De wortels van *Nerium oleander* (kaner) worden gebruikt als ingrediënt in Aziatische medicijnen die ook in Engeland op de markt zijn en die gebruikt worden als hartversterkers en diuretica en bij huidaandoeningen⁽¹⁹⁾. Het is niet duidelijk of het hier om reguliere medicijnen of kruidenpreparaten gaat⁽¹⁹⁾. De Commissie E geeft aan dat de bladeren van *Nerium oleander* worden gebruikt bij hartaandoeningen en bij huidaandoeningen, maar dat de effectiviteit van de geclaimde werkingen onvoldoende bewezen is⁽¹⁶⁾. Ook is er geen correlatie gevonden tussen de chemisch bepaalde hoeveelheid oleandrine en de biologische werkzaamheid van het kruid. Daarom geeft de Commissie E aan dat therapeutische toepassing van *Nerium oleander* niet te rechtvaardigen is⁽¹⁶⁾. Contra-indicaties voor het gebruik van *Nerium oleander* zijn behandeling met digitalis hartglycosiden, ventriculaire tachycardie, hypokalemie, hypercalcemie, stoornissen in de prikkelgeleiding en een gedeeltelijk hartblok. Ook mag *Nerium oleander* niet gebruikt worden bij vergiftiging met hartglycosiden⁽¹⁸⁾.

Alle delen, inclusief het sap, van *Nerium oleander* zijn in verse, gedroogde of gekookte vorm giftig voor mensen, dieren en bepaalde insecten. Inademing van rook of de inname van sap of honing van *Nerium oleander* heeft geresulteerd in vergiftigingen van mensen en dieren⁽²⁷⁾. De accidentele inname van delen van bladeren van *Nerium oleander* en de consumptie van thee gemaakt van *Nerium oleander* hebben tot humane vergiftigingen geleid, soms zelfs met dodelijke afloop⁽¹⁶⁾. Vergiftigingen met *Nerium oleander* uiten zich

door lokale effecten, effecten op het maag-darmstelsel, neurologische effecten en effecten op het hart. Irritaties aan slijmvliezen en ontstekingen van de mond kunnen ontstaan. Verder zijn misselijkheid, overgeven, verhoogde speekselproductie, buikpijn, diarree, hoofdpijn, veranderde mentale toestand, stoornissen in het gezichtsvermogen (geel/groen zien), pupilverwijding, zenuwontstekingen en hart- en vaatproblemen gerapporteerd als gevolg van inname van *Nerium oleander*⁽²⁷⁾. De humane sterfte als gevolg van inname van *Nerium oleander* is over het algemeen zeer laag, zelfs bij zelfmoordpogingen⁽²⁷⁾. Naast het optreden van vergiftigingsverschijnselen als gevolg van orale inname wordt ook melding gemaakt van contact dermatitis na huidcontact met het sap van verse bladeren (zie ook de informatieverzoeken bij het NVIC)⁽²⁷⁾.

3.3.6 *Strophantus kombé* (strofantus)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken naar aanleiding van vermeende blootstelling aan *Strophantus kombé* ontvangen. De plant komt vooral in Afrika voor. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Strophantus kombé*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Strophantus kombé*.

Cardenoliden zijn aangetroffen in alle tot dusverre onderzochte strofantusvarianten. Er zijn meer dan 120 cardenoliden aangetoond in strofantusvarianten, waarbij de zaden de hoogste concentraties bevatten⁽¹⁸⁾. Het mengsel van cardenoliden in *Strophantus kombé* wordt k-strofantine genoemd. In de zaden komen vooral de cardenoliden k-strofantoside (60-80 % van het cardenolidenmengsel), erysimoside (15-25 % van het cardenolidenmengsel) en k-strofantine- β (10-15 % van het cardenolidenmengsel) voor. Voor k-strofantoside en het chemisch verwante ouabaïne (g-strofantine) werden absorpties van respectievelijk 16 % en 1,4 % gemeten in 33 mannelijke vrijwilligers na orale toediening^(25,28). Voor de overige strofantine-achtige hartglycosiden is een humane orale opname van < 10 % beschreven⁽²⁵⁾.

Voor k-strofantoside, erysimoside en k-strofantine- β zijn geen acute toxiciteitsgegevens beschikbaar, maar wel voor de chemisch verwante stof ouabaïne (g-strofantine). Voor ouabaïne is een i.v. LD₅₀ van 0,33-0,44 mg/kg lg voor het konijn⁽¹⁸⁾, 0,15 mg/kg lg voor de kat⁽²⁵⁾ en van 14 mg/kg lg voor de rat⁽²⁵⁾ beschreven. Voor de vermalen zaden van *Strophantus kombé* is een i.v. letale dosis van 25 mg/kg lg voor het konijn beschreven⁽¹⁸⁾. Voor de mens werd een letale dosis van 1 mg (i.v.) of 75 mg (oraal) aangegeven voor ouabaïne⁽²⁵⁾. In het kader van classificatie en labelling is ouabaïne gelabeld met de R-zinnen 23, 25 en 33, dat wil zeggen 'vergiftig bij inademing', 'vergiftig bij opname door de mond' en 'gevaar voor cumulatieve effecten'. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Strophantus kombé*.

In Nederland zijn twee niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van een andere strofantusvariant (*Strophantus gratus*) geregistreerd (toepassingen worden niet vermeld), maar zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen op basis van

Strophantus kombé geregistreerd (najaar 2007)⁽²⁴⁾. Elders worden volgens Hagers Handbuch veelal de zaden van de strofantussoorten als geneesmiddel gebruikt⁽¹⁸⁾.

Door inheemse volkeren in Afrika zouden de zaden van *Strophantus kombé* gebruikt worden bij de bereiding van pijlgif. Het pijlgif is al in kleine hoeveelheden werkzaam en kan als het in de bloedbaan terechtkomt snel tot de dood leiden. Bij mensen treedt meestal binnen 15 minuten de dood op, bij grotere dieren kan dit – afhankelijk van de dosis – langer duren⁽¹⁸⁾. Meer details worden hierover niet gegeven.

3.3.7 *Urginea maritima* of *Scilla maritima* (zeeajuin)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken naar aanleiding van vermeende blootstelling aan *Urginea maritima* ontvangen. De plant komt vooral voor in het Middellandse Zeegebied. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Urginea maritima*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Urginea maritima*.

Alle plantendelen van *Urginea maritima*, maar vooral de bloembol, bevatten hartglycosiden (bufadiënoliden) waarvan scillaren A en proscillaridine A de voornaamste zijn. Verder komen onder andere glucoscillaren A, scillaridin A en scillinoside voor in *Urginea maritima*^(29,40). Er bestaat een rode en een witte variant van *Urginea maritima* en de rode variant bevat naast de hierboven beschreven hartglycosiden ook scilliroside en scillirubroside⁽¹⁹⁾. De opname van proscillaridin A uit de darm vertoont grote inter-individuele verschillen (absorpties variërend van 7-40 % zijn gerapporteerd voor de mens). Voor de andere bufadiënoliden uit *Urginea maritima* zijn in de geraadpleegde bronnen geen absorpties vermeld. De hartglycosiden hebben een kortdurende werking en zijn niet cumulatief⁽¹⁹⁾. Het voordeel van proscillaridine bij gebruik als geneesmiddel ten opzichte van andere hartglycosiden is dat de excretie van proscillaridine onafhankelijk is van de nierfunctie door de hoge metabolisatiesnelheid en de uitscheiding via de gal. Echter het therapeutische gebruik van proscillaridine wordt beperkt door de grote onzekerheid in de absorptie van proscillaridine in combinatie met het belang van het instellen van de juiste dosering bij de therapeutische toepassing van hartglycosiden⁽¹⁸⁾.

Beperkte toxicologische gegevens zijn beschikbaar voor de bufadiënoliden uit *Urginea maritima*. Voor proscillaridine A zijn i.v. LD₅₀-waarden gevonden van 0,38-0,55 mg/kg lg en 0,12-0,28 mg/kg lg voor respectievelijk cavia en kat. Voor scillaren A is een LD₅₀ van 0,41 mg/kg lg voor de cavia en 0,20 mg/kg lg voor de kat geschat⁽¹⁸⁾ (toedieningsroute niet gespecificeerd). De letale dosis van gedroogde plantendelen wordt voor de cavia op 100-320 mg/kg lg geschat (toedieningsroute niet gespecificeerd). Vooral de rode variant van *Urginea maritima* is giftig voor knaagdieren (die niet kunnen braken) en wordt gebruikt als rattengif⁽⁴⁰⁾. Extracten gemaakt van squill (zie volgende alinea) hebben vaatverwijding en bradycardie veroorzaakt in konijnen die onder narcose waren⁽⁴⁰⁾. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de hartglycosiden uit) *Urginea maritima*.

In Nederland zijn geen homeopathische en reguliere geneesmiddelen op basis van *Urginea maritima* geregistreerd⁽²⁴⁾. Gedroogde plakken van de bloembollen van *Urginea maritima* (zowel de rode als de witte variant) waarvan de buitenste bladeren zijn verwijderd, worden elders als medicijn gebruikt, 'squill' genaamd^(16,19). De aglyconen van de hartglycosiden (hartglycosiden waar het suikergedeelte vanaf is gesplitst) oefenen digitalisachtige werkingen uit op het hart. Deze aglyconen zijn minder potent dan de hartglycosiden uit digitalis⁽⁴⁰⁾. Van squill wordt beweerd dat het slijmoplossende, laxerende, braakopwekkende, hartstimulerende en diuretische eigenschappen bezit. Daarom werd (of wordt, niet nader gespecificeerd in de bron) squill gebruikt bij chronische bronchitis, astma met bronchitis, kinkhoest en in het bijzonder bij chronische bronchitis met weinig sputum⁽⁴⁰⁾. De rode variant van *Urginea maritima* werd (of wordt, niet nader gespecificeerd in de bron) gebruikt in haarmiddelen voor de behandeling van chronische seborrhoea en roos⁽⁴⁰⁾. Volgens de Commissie E wordt squill gebruikt om milde hartsufficiëntie te behandelen en bij verminderde niercapaciteit⁽¹⁶⁾.

Bijwerkingen van het gebruik van (geneesmiddelen op basis van) *Urginea maritima* kunnen brandende mond, misselijkheid, overgeven, maagpijn, kolieken, diarree, problemen met urineren en hartritmestoornissen zijn. Ook stoornissen in het gezichtsvermogen en een hardnekkige hoest kunnen optreden. Het sap uit de bloembol kan blaren veroorzaken na contact met de huid⁽²⁹⁾. Contra-indicaties zijn behandeling met digitalis hartglycosiden en kaliumdeficiëntie⁽¹⁶⁾. *Urginea maritima* is ook gecontra-indiceerd voor mensen met hartstoornissen, met maagdarmklachten en voor zwangere vrouwen (in verband met vruchtafdrijvende werking). Ook zou het gebruik tijdens het geven van borstvoeding beperkt moeten worden (reden niet gespecificeerd)⁽⁴⁰⁾. Interacties kunnen optreden met chinidine, calcium, saluretica, laxermiddelen en langdurige behandeling met glucocorticoïden⁽¹⁶⁾.

Ernstige vergiftigingen met plantenmateriaal van *Urginea maritima* zullen bij de mens niet zo snel optreden, aangezien hoge doses een braakreflex zullen opwekken. Misselijkheid, overgeven, diarree en heftige darmontsteking zijn de hoofdsymptomen van een vergiftiging. Lage doses plantenmateriaal kunnen tot een verwijding van de bloedvaten leiden, maar bij hogere doses treedt een vernauwing van de bloedvaten op. De dood kan optreden door een verlamming van het hart⁽²⁹⁾. Er zijn gegevens beschikbaar dat 1,5 gram squill dodelijk is. Er is echter ook een geval beschreven waarbij twee kinderen van 3,5 en 5 jaar stierven na inname van 1,5 theelepel siroop (overeenkomend met 0,1 gram squill)^(17,29).

3.4 Beoordeling

3.4.1 Beoordeling hartglycosiden

Hartglycosiden vormen een grote groep van natuurlijke stoffen die primair farmacologische effecten op de hartspier hebben. Zij laten het hart efficiënter werken door verhoging van de contractiekracht van de hartspier en daling van de hartslagfrequentie. De bekendste hartglycosiden zijn digitoxine en digoxine.

Hartglycosiden hebben een smal therapeutisch venster en hun werking kan beïnvloed worden door een groot aantal geneesmiddelen. De verschijnselen die kunnen optreden na gebruik van (een te hoge dosis van) hartglycosiden kunnen onderverdeeld worden in drie typen, namelijk stoornissen in het maagdarmkanaal (misselijkheid, braken), neurologische effecten (onder andere vermoeidheid, depressie, psychoses en stoornissen in het gezichtsvermogen) en effecten op het hart. Bij overdosering treden vooral effecten op het hart op, zoals hartritmestoornissen, atrioventriculaire geleidingsstoornissen en stoornissen in de sinusknop, die mogelijk letaal kunnen zijn.

Gezien de ernstige acuut toxische en cardiotoxische effecten, het smalle therapeutische venster waardoor de toxische dosis zeer dicht ligt bij de therapeutische dosis, en de interacties met vele geneesmiddelen is het onwenselijk dat kruidenpreparaten hartglycosiden bevatten.

3.4.2 Beoordeling kruiden die hartglycosiden bevatten

3.4.2.1 *Adonis vernalis* (voorjaarsadonis of duivelsoog)

Adonis vernalis bevat in alle plantendelen hartglycosiden, waaronder adonitoxine, cymarine, k-strofantine- β en k-strofantoside. Over de toxiciteit van (de hartglycosiden uit) *Adonis vernalis* zijn bijna geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Wel is beschreven dat bij overdosering onder meer misselijkheid, maagpijn, braken en hartritmestoornissen kunnen optreden. Diverse medicijnen kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend, de werkzaamheid en bijwerkingen van *Adonis vernalis* versterken.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Adonis vernalis*, in combinatie met de toxiciteit, medicijn-interacties en het smalle therapeutische venster zoals beschreven voor hartglycosiden in het algemeen, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Adonis vernalis* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Adonis vernalis* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.2 *Convallaria majalis* (lelietje-van-dalen)

Convallaria majalis bevat in alle plantendelen hartglycosiden, waaronder convallatoxine, convalloside, convallatoxol, desglucocheirottoxine en lokundjoside. Over de toxiciteit van (de hartglycosiden uit) *Convallaria majalis* zijn bijna geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Voor kruidengeneesmiddelen op basis van *Convallaria majalis* worden misselijkheid, overgeven en hartritmestoornissen als bijwerkingen beschreven. De symptomen van een vergiftiging met *Convallaria majalis* worden verondersteld vergelijkbaar te zijn met de symptomen van een digitalisvergiftiging en zouden bestaan uit hartritmestoornissen en effecten op het maagdstelsel en het centrale zenuwstelsel. Diverse medicijnen kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend, de werkzaamheid en bijwerkingen van *Convallaria majalis* versterken.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Convallaria majalis*, in combinatie met de toxiciteit, medicijn-interacties en het smalle therapeutische venster zoals beschreven voor hartglycosiden in het algemeen, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Convallaria majalis* bevatten. Dit pleit voor handhaving van

Convallaria majalis in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.3 *Digitalis lanata* (wollig vingerhoedskruid)

Digitalis lanata bevat in alle plantendelen hartglycosiden. Meer dan tachtig verschillende hartglycosiden uit *Digitalis lanata* zijn beschreven, waarvan digoxine en digitoxine het meest bekend zijn. De toxiciteitsgegevens uit dierproeven in de geraadpleegde bronnen blijven beperkt tot acute toxiciteitstudies. Humane vergiftigingen met *Digitalis lanata* worden gekenmerkt door maagdarmklachten (onder andere misselijkheid, overgeven en diarree), effecten op het centrale zenuwstelsel (onder andere angstgevoel, hallucinaties, delirium) en effecten op het hart, waarbij uiteindelijk de dood kan intreden door hartstilstand of kamerfladderen. Vergiftigingen kunnen optreden wanneer de therapeutische dosis 1,5-3 keer overschreden wordt.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Digitalis lanata*, in combinatie met de toxiciteit, het smalle therapeutische venster en de medicijninteracties zoals beschreven voor de in *Digitalis lanata* aanwezige hartglycosiden digoxine en digitoxine, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Digitalis lanata* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Digitalis lanata* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.4 *Digitalis purpurea* (vingerhoedskruid)

Digitalis purpurea bevat in alle plantendelen hartglycosiden. Meer dan dertig verschillende hartglycosiden uit *Digitalis purpurea* zijn beschreven, waarvan digoxine en digitoxine het meest bekend zijn. De toxiciteitsgegevens uit dierproeven in de geraadpleegde bronnen blijven beperkt tot acute toxiciteitstudies. Wel zijn de symptomen na vergiftiging met *Digitalis purpurea* beschreven. De eerste symptomen zijn veelal hoofdpijn en duizeligheid, speekselvloed, braakneigingen en hevig braken. Dit kan gevolgd worden door, of samengaan met, onverdraaglijke maagpijn en stoornissen aan het gezichtsvermogen. Verder kunnen kolieken, een onregelmatige hartslag, slapeloosheid, spiertrillingen en hallucinaties optreden. Door effecten op het hart kan uiteindelijk de dood intreden.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Digitalis purpurea*, in combinatie met de toxiciteit, het smalle therapeutische venster en de medicijninteracties zoals beschreven voor de in *Digitalis purpurea* aanwezige hartglycosiden digoxine en digitoxine, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Digitalis purpurea* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Digitalis purpurea* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.5 *Nerium oleander* (oleander)

Nerium oleander bevat in alle plantendelen hartglycosiden, waaronder oleandrine en digitalinum verum (belangrijkste hartglycosiden uit de bladeren), folinerine, digitoxigenine en gitoxigenine. De toxiciteitsgegevens uit dierproeven in de geraadpleegde bronnen blijven beperkt tot acute toxiciteitstudies. Vergiftigingen met *Nerium oleander* uiten zich door lokale effecten (onder andere irritaties aan slijmvliezen en ontsteking van de mond), effecten op het maagdarmstelsel (onder andere misselijkheid, buikpijn, diarree), neurologische effecten (onder andere veranderde mentale toestand) en effecten op het hart.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Nerium oleander*, in combinatie met de toxiciteit, medicijninteracties en het smalle therapeutische venster zoals beschreven voor hartglycosiden in het algemeen, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Nerium oleander* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Nerium oleander* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.6 *Strophantus kombé (strophantus)*

Strophantus kombé bevat hartglycosiden (cardenoliden). Het mengsel van cardenoliden in *Strophantus kombé* wordt k-strofantine genoemd en in de zaden komen vooral k-strofantoside, erysimoside en k-strofantine- β voor. Er zijn zeer beperkte toxiciteitsgegevens beschikbaar over (de hartglycosiden uit) *Strophantus kombé*. Voor de verwante stof oubaine (g-strofantine) wordt voor de mens een orale letale dosis van 75 mg aangegeven. De zaden van *Strophantus kombé* zouden door inheemse volkeren van Afrika worden gebruikt bij de bereiding van pijlgif. Dit pijlgif is al in kleine hoeveelheden werkzaam en kan als het in de bloedbaan terechtkomt snel tot de dood leiden.

Als gevolg van de aanwezigheid van de hartglycosiden kunnen aan *Strophantus kombé* acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen worden toegeschreven. Dit, in combinatie met medicijninteracties en het smalle therapeutische venster zoals beschreven voor hartglycosiden in het algemeen, maakt dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Strophantus kombé* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Strophantus kombé* op bijlage II van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

3.4.2.7 *Urginea maritima* of *Scilla maritima* (zeeajuin)

Urginea maritima bevat in alle plantendelen hartglycosiden (bufadiënoliden), waaronder scillaren A en proscillaridine A (de voornaamste), glucoscillaren A, scillaridin A en scillinoside. De hartglycosiden oefenen een digitalisachtige werking uit op het hart, maar zijn minder potent, hebben een kortdurende werking en zijn niet cumulatief. De toxiciteitsgegevens van de bufadiënoliden uit *Urginea maritima* uit dierproeven blijven beperkt tot acute toxiciteitstudies. Bij vergiftiging kunnen misselijkheid, overgeven, diarree en heftige darmontsteking optreden. Bij lage doses plantenmateriaal kan verwijding van de bloedvaten optreden, terwijl bij hogere doses een vernauwing kan optreden. De dood kan intreden door verlamming van het hart. Ernstige vergiftigingen met plantenmateriaal van *Urginea maritima* zullen bij de mens niet zo snel optreden, aangezien hoge doses een braakreflex zullen opwekken.

De acuut toxische en cardiotoxische eigenschappen van *Urginea maritima*, in combinatie met de toxiciteit, medicijninteracties en het smalle therapeutische venster zoals beschreven voor hartglycosiden in het algemeen, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Urginea maritima* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Urginea maritima* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

4 Kruiden die tropane alkaloiden bevatten (categorie 2)

4.1 Inleiding

In categorie 2 zijn de kruiden in onderdeel II van de bijlage ondergebracht waarvan op basis van een eerste screening naar informatie werd aangenomen dat de toxiciteit werd bepaald door de aanwezigheid van tropane alkaloiden. De betreffende kruiden en tropane alkaloiden staan in Tabel 4. Voor de beoordelingen van deze kruiden zijn eerst de mogelijke risico's van de aanwezigheid van tropane alkaloiden in kruidenpreparaten in kaart gebracht (paragraaf 4.2). Vervolgens zijn de verschillende kruiden afzonderlijk geëvalueerd, waarbij ook naar meer plantspecifieke informatie is gekeken (paragraaf 4.3). De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden in de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 4.4.

Tabel 4 Kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die tropane alkaloiden bevatten

Naam kruid	Actieve componenten
<i>Atropa belladonna</i>	atropine, hyoscyamine en scopolamine
<i>Datura stramonium</i>	atropine, hyoscyamine en scopolamine
<i>Hyoscyamus niger</i>	atropine, hyoscyamine en scopolamine
<i>Mandragora officinalis</i>	atropine, hyoscyamine en scopolamine
<i>Scopolia carniolica</i>	atropine, hyoscyamine en scopolamine

4.2 Algemene informatie tropane alkaloiden

De tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine (synoniem: hyoscine) oefenen een anti-muscarineachtige werking uit doordat ze de binding van acetylcholine aan muscarineachtige cholinerge receptoren competitief remmen. De muscarinereceptoren bevinden zich in de effectorcellen van het parasympathische zenuwstelsel, vooral in het gladde spierweefsel en in het klierweefsel⁽¹⁸⁾. Verder komen deze receptoren ook in de neurale cellen van het perifere en het centrale zenuwstelsel voor. De tropane alkaloiden remmen dus parasympathische functies⁽¹⁸⁾. Bij lage doseringen remmen ze specifiek de muscarineachtige cholinerge receptoren, terwijl ze in hoge doseringen op deze manier ook een anti-nicotineachtige werking kunnen uitoefenen door de binding van acetylcholine aan

nicotineachtige cholinerge receptoren te remmen^(16,17). De nicotineachtige cholinerge receptoren zijn gelegen in de ganglia (zenuwknopen), op de neuromusculaire verbindingen en in het centrale zenuwstelsel⁽⁴¹⁾. De tropane alkaloiden worden na orale inname snel en volledig opgenomen in het maagdarmkanaal. De werking begint korte tijd na inname. Vermeld wordt dat de tropane alkaloiden de bloed-hersenbarrière en de bloed-placentabarrière kunnen passeren en sporen van de tropane alkaloiden in de moedermelk terecht kunnen komen⁽¹⁸⁾.

4.2.1 Atropine

Atropine is een racemisch mengsel van het R- en het L-enantiomeer van hyoscyamine. Het L-enantiomeer (L-hyoscyamine, zie paragraaf 4.2.2) is verantwoordelijk voor de competitieve remming van acetylcholine en dus de remming van de parasympathische functies door atropine. Het R-enantiomeer heeft geen anticholinerge werking⁽¹⁸⁾. Atropine remt de uitscheiding van parasympathisch gestuurde klieren zoals speeksel- en traanklieren en klierweefsel in neus, bronchiën, maag en alveesklier. Verder vermindert atropine de spieractiviteit in het maagdarmkanaal, de urineblaas, de bronchiën en de ogen. Ook kan atropine de hartslag en de atrioventriculaire prikkelgeleiding beïnvloeden. Atropine remt de muscarinereceptoren in het centrale zenuwstelsel. Dit leidt tot een zwakke stimulatie van de nervus vagus, stimulering van de ademhaling en remming van extrapiramidale-motorische activiteit. Bij overdosering kunnen psychotische effecten optreden en wordt het centrale zenuwstelsel onderdrukt⁽¹⁸⁾. Naast het natuurlijk voorkomende atropine is atropine tevens verkrijgbaar als geregistreerd geneesmiddel.

Hoewel atropine veel gebruikt is in de (reguliere) geneeskunde zijn er tegenwoordig nog maar enkele medische toepassingen van atropine. Atropine werd veelal gebruikt bij het voorbereiden van anesthesie om cholinerge reacties te remmen, om de uitscheiding van verschillende klieren te remmen en om het gevaar voor een hartstilstand als reflex op een narcoticum af te wenden. Bij huidige narcotica is dit echter in de meeste gevallen niet meer nodig, maar atropine kan wel nog gebruikt worden om bijwerkingen van opiaten te verminderen en braakneigingen te onderdrukken⁽¹⁸⁾. Atropine wordt nog wel gebruikt bij oogoperaties voor ontspanning van de oogspier. Daarnaast wordt het als tegengif gebruikt bij de behandeling van vergiftigingen met de paddenstoel *Amanita muscaria* en vergiftigingen met acetylcholinesteraseremmers (remmers van het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van acetylcholine). Verder wordt atropine gebruikt bij bradycardie veroorzaakt door overdosering met digitalis hartglycosiden of door een acuut hartinfarct⁽¹⁸⁾.

In Nederland zijn op dit moment (najaar 2007) elf geregistreerde geneesmiddelen op de markt met atropinesulfaat-1-water als werkzame stof⁽²⁴⁾. Sommige geneesmiddelen worden gebruikt als mydriaticum en cycloplegicum bij bepaalde oogbehandelingen. Enkele geneesmiddelen worden gebruikt als tegengif bij vergiftigingen/overdoses van cholinesteraseremmers en andere stoffen die verlamrend werken op de parasympathische zenuwen. Tot slot worden sommige geneesmiddelen gebruikt bij sinusbradycardie in de acute fase van een hartinfarct⁽²⁴⁾.

Contra-indicaties voor geneesmiddelen op basis van atropinesulfaat-1-water zijn prostaathypertrofie, obstructieve aandoeningen van het maagdarmkanaal, paralytische ileus, verhoogde intra-oculaire druk, groene staar, obstructieve uropathie, instabiele cardiovasculaire status bij acute bloedingen en tachycardie. Over de effecten tijdens zwangerschap zijn te weinig gegevens beschikbaar en daarom wordt vooralsnog het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens zwangerschap afgeraden. Atropine kan overgaan in de moedermelk en vanwege de hogere gevoeligheid van kinderen wordt het gebruik van atropine tijdens lactatie afgeraden door het CBG⁽²⁴⁾. Dit in tegenstelling tot de American Academy of Pediatrics die behandeling met atropine gedurende lactatie niet contra-indiceert⁽¹⁸⁾. Gezien de bijwerkingen van atropine wordt vermeld dat voorzichtigheid is geboden bij patiënten met koorts, Alzheimer of het syndroom van Down, bij kinderen en bij oudere mensen⁽¹⁷⁾.

De anticholinerge werking van atropine kan worden versterkt bij gelijktijdig gebruik van andere stoffen met een anticholinerge werking zoals fenothiazines, butyrofenonen, amantadine, sommige antiparkinsonmiddelen, tricyclische antidepressiva en sommige antihistaminica⁽²⁴⁾. De mydriatische werking van atropine kan worden opgeheven door fystigmine of pilocarpine. Atropine kan de absorptie van andere stoffen beïnvloeden doordat het de darmperistaltiek verlaagt^(17,24).

Als bijwerkingen van geneesmiddelen op basis van atropinesulfaat-1-water zijn vermeld droge mond en/of neus, dorst, verminderde zweetsecretie, temperatuurverhoging, pupilverwijding, cycloplegia, lichtschuwheid, blozen en droge huid, accommodatiestoornissen van het oog, tachycardie, aritmie, obstipatie, disurie en urineretentie, hartkloppingen, verhoogde intra-oculaire druk, zwakheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, nervositeit, psychotische reacties, misselijkheid, verlies van smaak, braken en, vooral bij ouderen, verwardheid en opwindings. Bij overdosering treden vooral anticholinerge effecten op zoals droge mond, verwardheid, temperatuurverhoging, verhoogde intra-oculaire druk, urineretentie, obstipatie, tachycardie, aritmieën en bij een ernstige intoxicatie ademhalingsdepressie⁽²⁴⁾. Deze effecten, die veroorzaakt worden door atropine en ook door de andere tropane alkaloiden, worden ook wel aangeduid met ‘anticholinerg syndroom’⁽¹⁷⁾.

Acute orale toxiciteit van atropine is bepaald in ratten en muizen en LD₅₀-waarden van 622 mg/kg lg (rat) en 400 mg/kg lg (muis) zijn gerapporteerd. Er zijn aanzienlijke inter- en intraspeciesverschillen in de toxiciteit van atropine beschreven. Zo zijn herbivoren over het algemeen veel minder gevoelig voor atropine dan carnivoren. Ook hebben kinderen een hogere gevoeligheid voor atropine dan volwassenen⁽²⁴⁾. Voor volwassenen wordt 100 mg als letale dosis beschouwd, terwijl dit voor kinderen enkele milligrammen bedraagt⁽⁴²⁾. De stof atropine is in het kader van classificatie en labelling geclassificeerd als zeer vergiftig bij inademing (R26) en bij opname door de mond (R28). Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen over de eventuele mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van atropine. Over de effecten van (middelen op basis van) atropine tijdens zwangerschap en lactatie zijn te weinig gegevens beschikbaar en

daarom wordt vooralsnog het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie afgeraden door het CBG⁽²⁴⁾.

4.2.2 Hyoscyamine

Hyoscyamine is het L-enantiomeer van het racemaat atropine. Hyoscyamine heeft dezelfde werking en ook dezelfde schadelijke effecten als atropine (zie paragraaf 4.2.1). De anticholinerge effecten van hyoscyamine zijn ongeveer twee keer zo sterk als die van atropine, omdat het R-enantiomeer een verwaarloosbare anticholinerge werking bezit⁽¹⁷⁾. Voor volwassenen wordt 10 mg hyoscyamine als letale dosis beschouwd, hoewel dit 10 keer lager is dan de gerapporteerde letale dosis van atropine (100 mg)⁽⁴²⁾. De stof hyoscyamine is in het kader van classificatie en labelling geclassificeerd als zeer vergiftig bij inademing (R26) en bij opname door de mond (R28). Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen over de eventuele mutageniteit, reproductietoxiciteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van hyoscyamine. Het vooralsnog door het CBG afgeraden gebruik van op atropine gebaseerde geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie⁽²⁴⁾ zal ook gelden voor het gebruik van hyoscyamine.

4.2.3 Scopolamine

Scopolamine (synoniem: hyoscine) remt, net als atropine en hyoscyamine, de werking van acetylcholine aan muscarine cholinerge zenuwuiteinden en heeft vergelijkbare effecten in het lichaam. Vergeleken met atropine en hyoscyamine onderdrukt scopolamine bij lage doseringen het centrale zenuwstelsel sterker, wat leidt tot sufheid, vermoeidheid en geheugenverlies. Andere toxische effecten van scopolamine zijn koorts, versnelde ademhaling, onrust, paranoïde symptomen en hallucinaties. Bij hogere doseringen vindt ook bij scopolamine stimulering van het centrale zenuwstelsel plaats. Ook kan scopolamine de hartslag beïnvloeden. Uiteindelijk kan blootstelling aan scopolamine leiden tot coma, bloedsomloopstoornissen en de dood⁽¹⁸⁾. Naast het natuurlijk voorkomende scopolamine is scopolamine tevens verkrijgbaar als geregistreerd geneesmiddel.

Er zijn drie belangrijke toepassingsgebieden van scopolamine bekend, te weten als premedicatie bij anesthesie, als middel tegen reisziekte en andere vormen van misselijkheid en overgeven, en om pupilverwijding en cycloplegia te bewerkstelligen bij oogoperaties^(17,18). De toepassing als premedicatie is met de huidige narcotica niet meer noodzakelijk, maar het is uit de geraadpleegde bronnen niet duidelijk of dit wel nog gebeurt.

In Nederland (najaar 2007) is één geregistreerd geneesmiddel op de markt met scopolamine als werkzame stof; dit middel wordt gebruikt ter vermijding van symptomen van reisziekte. Verder zijn zeven geneesmiddelen op basis van butylscopolamine op de markt en deze worden gebruikt bij behandeling van spasmen van het maagdarmkanaal, de galwegen en de urinewegen⁽²⁴⁾. Door de anticholinerge werking op muscarinereceptoren in onder meer het gladde spierweefsel van maagdarmkanaal, galwegen en urinewegen kan butylscopolamine spasmen opheffen. Het mechanisme voor het vóórkomen van reisziekte is nog niet opgehelderd, maar dit wordt mogelijk veroorzaakt door remming van de cholinerge impulsen naar het braakcentrum⁽²⁴⁾.

Als voornaamste bijwerkingen van het middel op basis van scopolamine worden de volgende symptomen vermeld: vermindering van de motorische functie, slaperigheid, remming van de secretie van speeksel en zweet en verwijding van de pupillen. Soms treedt irritatie van de huid op. Bij overdosering kunnen centrale effecten optreden die lijken op die van atropine en die beginnen met rusteloosheid, excitatie, verwardheid en concentratiestoornissen. Verder kunnen droge mond, droge warme huid, pupilverwijding, tachycardie, urineretentie en hyperthermie optreden. Bij een hogere dosis treden ook delirium, hallucinaties en convulsies op. Een zeer hoge dosis kan leiden tot coma en ademhalingsdepressie⁽²⁴⁾.

Als voornaamste bijwerkingen van de geneesmiddelen op basis van butylscopolamine worden anticholinerge effecten zoals tachycardie, droge mond, accommodatiestoornissen, urineretentie, roodheid van de huid en remming van de maagdarmmobiliteit waargenomen. Gemeld wordt dat deze bijwerkingen over het algemeen mild en van korte duur zijn⁽²⁴⁾. De genoemde atropineachtige effecten treden ook op bij overdosering.

Contra-indicaties voor geneesmiddelen op basis van scopolamine en butylscopolamine zijn onbehandelde groene staar, prostaathypertrofie met urineretentie, stenosen in het maagdarmkanaal, tachycardie, megacolon, paralytische ileus en spierzwakte⁽²⁴⁾. Verder moet worden opgelet voor interacties met andere geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken of een anticholinerge werking hebben, en stoffen met bèta-adrenerge werking⁽²⁴⁾. Oudere mensen en mensen met nier- en leverschade hebben meer kans op schadelijke effecten aan het centrale zenuwstelsel en epilepsiepatiënten zouden meer epileptische aanvallen kunnen krijgen door scopolamine. De anticholinerge werking van andere geneesmiddelen kan versterkt worden door gebruik van scopolamine. In combinatie met alcohol kan de werking van scopolamine toenemen. Verder beïnvloedt scopolamine de absorptie van ketoconazol en kan de werking mogelijk vergroot worden door monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) vanwege hun remming van biotransformatie enzymen⁽¹⁸⁾.

De gerapporteerde LD₅₀-waarden voor scopolamine voor de muis zijn i.v. 163 mg/kg lg en i.p. 328 mg/kg lg⁽¹⁸⁾. Voor de mens is de letale dosis vergelijkbaar met de letale dosis voor atropine (enkele mg in kinderen en 100 mg in volwassenen⁽⁴²⁾). De stof scopolamine is in het kader van classificatie en labelling geclassificeerd als zeer giftig bij inademing, opname door de huid en bij opname door de mond (R26/27/28). Uit een subchronische toxiciteitsstudie (76 dagen) in varkens met een synthetisch scopolamine-hyoscyamine mengsel (98:2) in concentraties van 1,5-150 mg/kg voer bleek dat dit mengsel zelfs in de laagst geteste concentratie van 1,5 mg/kg niet acceptabel is voor inname gedurende langere tijd. Er waren vooral effecten te zien in het maagdarmkanaal van de varkens; de slijmvliezen waren aangetast en de darmvilli waren necrotisch. Verder veroorzaakten 75 en 150 mg/kg van het alkaloidmengsel verhoogde gehalten aan vetten, cholesterol en triglyceriden in het bloed⁽⁴³⁾. In twee in vitro genotoxiciteitstesten (een met bacteriën en een met zoogdiercellen) werden negatieve resultaten gevonden voor scopolamine hydrobromide. In een in vitro chromosoomaberratietest werd bij de hoogste dosering wel

een positieve respons geobserveerd, maar dit werd niet bevestigd in een in vivo genotoxiciteitstest (micronucleustest) in muizen⁽⁴⁴⁾. In een tweejarige gavagestudie van het National Toxicology Program (Verenigde Staten) met ratten en muizen werden geen aanwijzingen voor carcinogene eigenschappen van scopolamine hydrobromide gevonden in ratten en muizen onder de geteste omstandigheden⁽⁴⁴⁾. Wel werd bij de hoogste dosering (25 mg/kg lg) in ratten en bij de twee hoogste doseringen (5 en 25 mg/kg lg) in muizen een daling van het lichaamsgewicht waargenomen en was het percentage overleving verlaagd in vrouwtjesratten die blootgesteld waren aan 1 en 25 mg/kg lg. Verder hadden alle blootgestelde dieren verwijde pupillen in beide ogen⁽⁴⁴⁾. Over de effecten tijdens zwangerschap en lactatie zijn te weinig gegevens beschikbaar en daarom wordt voortsnog het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie afgeraden door het CBG⁽²⁴⁾.

4.3 Informatie individuele kruiden

4.3.1 *Atropa belladonna* (wolfskers)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld 10 informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan belladonna-alkaloïden bevattende planten en gemiddeld 2 informatieverzoeken per jaar betreffende belladonna bevattende preparaten. Verder werden gedurende bovengenoemde periode gemiddeld 8 informatieverzoeken per jaar ontvangen over (butyl)scopolamine bevattende preparaten. Details over de ernst van de klachten zijn niet beschikbaar. In Zwitserland zijn in de periode 1966-1994 42 ernstige gevallen van vergiftiging met *Atropa belladonna* gerapporteerd door het Zwitserse vergiftigingencentrum. Alle patiënten vertoonden anticholinergsyndroom, 33 patiënten hadden psychoses, 2 patiënten hadden convulsies en 2 patiënten waren in coma⁽⁴⁵⁾. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Atropa belladonna*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Atropa belladonna* beschikbaar.

Atropa belladonna heeft een alkaloïdengehalte van 0,3-0,5 % en de alkaloïden bevinden zich in alle delen van de plant (stengel, rijpe en onrijpe vruchten, bladeren en zaden). Het alkaloïdengehalte van de groeiende plant bestaat in blad en wortel voor respectievelijk 90 % en 70 % uit L-hyoscyamine. Na de groei, en in het bijzonder na de oogst, racemiseert L-hyoscyamine tot atropine (R-,L-hyoscyamine). Verder bevatten *Atropa belladonna*-bladeren apotropine, tropine, scopolamine, aposcopolamine, 3- α -phenylacetoxytropane en tropinone (allemaal < 10 %)⁽¹⁸⁾. De toxicologische kenmerken van atropine, hyoscyamine en scopolamine staan in paragraaf 4.2 vermeld.

De naam *Atropa belladonna* is mogelijk deels een verwijzing naar de doodsgodin Atropos uit de Griekse mythologie, een verwijzing naar het dodelijke gif van deze plant. ‘Bella donna’ komt uit het Italiaans en betekent ‘mooie vrouw’. Vroeger druppelden Italiaanse vrouwen sap van de plant in hun ogen om de pupillen te verwijden en ze een donkerder en glanzender uiterlijk te verlenen⁽⁴⁶⁾.

In de negentiende eeuw werden extracten van *Atropa belladonna* gebruikt als kruidengeneesmiddel voor de behandeling van geelzucht, roodvonk, kinkhoest, zenuwziektes en epilepsie⁽⁴⁶⁾. In de Commissie E-monografie staat vermeld dat gedroogde bladeren van *Atropa belladonna*, soms in combinatie met de bloem, de gedroogde wortels en de wortelstokken als kruidenmedicijn gebruikt worden bij spasmen en koliekachtige pijnen in het maagdarmkanaal en de galgang⁽¹⁶⁾. In Nederland zijn twee homeopatische geneesmiddelen geregistreerd die *Atropa belladonna* bevatten, maar hierbij wordt niet aangegeven waar deze geneesmiddelen voor gebruikt worden. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Atropa belladonna* bevatten (najaar 2007)⁽²⁴⁾. De FDA vermeldt dat (synthetische) belladonna-alkaloïden en belladonna-alkaloïden uit *Atropa belladonna* en *Datura stramonium* aanwezig zijn in over-the-counter verkoudheidsmedicijnen in de Verenigde Staten. De FDA geeft aan dat er geen adequate gegevens zijn over de veiligheid en de werkzaamheid van deze stoffen in deze toepassingen⁽⁴⁷⁾. In de homeopathie wordt *Atropa belladonna* onder andere gebruikt als middel tegen hoofdpijn, oorpijn, koorts, maagpijn en misselijkheid en om pokken en mazelen te behandelen⁽¹⁹⁾. In Aziatische medicijnen die in Engeland verkrijgbaar zijn wordt *Atropa belladonna* (bikh luffah) gebruikt als pijnstiller, narcoticum, diureticum, pupilverwijder en kalmerend middel⁽¹⁹⁾.

Contra-indicaties voor het gebruik van *Atropa belladonna* zijn tachycardie, hartritmestoornissen, prostaatadenoom met urineretentie, glaucoom, acuut longoedeem, mechanische stenose van het maagdstelsel en megacolon⁽¹⁶⁾. Gebruik van *Atropa belladonna* kan de anticholinerge effecten van tricyclische antidepressiva versterken en kan interactie met amantadine en quinidine vertonen omdat deze stoffen ook een anticholinerge werking hebben⁽¹⁶⁾.

Een acute *Atropa belladonna*-vergiftiging is net als andere vergiftigingen met tropane alkaloiden (bevattende planten) te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding⁽¹⁸⁾. Een inname van twee tot vijf bessen voor kinderen en tien tot twintig bessen voor volwassenen (zonder behandeling) wordt beschouwd als letale dosis^(18,42).

4.3.2 *Datura stramonium* (doornappel)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld 10 informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan belladonna-alkaloïden bevattende planten. Verder werden gedurende bovengenoemde periode gemiddeld 8 informatieverzoeken per jaar ontvangen over (butyl)scopolamine bevattende preparaten. Details over de ernst van de klachten zijn niet beschikbaar. In Zwitserland zijn in de periode 1966-1994 17 ernstige gevallen van vergiftiging met *Datura stramonium* gerapporteerd door het Zwitserse vergiftigingencentrum. Alle patiënten vertoonden anticholinerg syndroom, 12 patiënten hadden psychoses en 2 patiënten waren in coma⁽⁴⁵⁾. Uit een analyse van 188 *Datura stramonium*-vergiftigingen door het vergiftigingencentrum van Texas bleek dat hallucinaties, tachycardie, agitatie of irritatie, abnormale pupilverwijding, verwarring, slaperigheid of lusteloosheid, braken,

verhoogde bloeddruk, koorts of hyperthermie de meest gerapporteerde effecten waren⁽⁴⁸⁾. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Datura stramonium*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Datura stramonium* beschikbaar.

Datura stramonium bevat de tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine in alle plantendelen. De hoogste concentraties tropane alkaloiden worden in de zaden en de bladeren aangetroffen. De toxicologische kenmerken van atropine, hyoscyamine en scopolamine staan in paragraaf 4.2 vermeld.

De hallucinerende werking van deze plant is al honderden jaren bekend. De plant wordt zou ook nu nog door recreatieve drugsgebruikers gebruikt worden vanwege deze hallucinerende eigenschappen⁽⁴⁶⁾. De Commissie E meldt het gebruik van medicamenten van de bladeren, bloemen en zaden van *Datura stramonium* bij astma, hoest die gepaard gaat met krampen en/of stuiptrekkingen, kinkhoest en bij aandoeningen aan het autonome zenuwstelsel. Echter, de werkzaamheid van *Datura stramonium* voor deze toepassingen is onvoldoende gedocumenteerd en de Commissie E stelt dat gebruik van *Datura stramonium* niet gerechtvaardigd kan worden in verband met de risico's die gebruik met zich mee brengt⁽¹⁶⁾. In Nederland zijn meerdere homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Stramonium* (het is niet duidelijk of het hier *Datura stramonium* betreft) bevatten (najaar 2007) en die gebruikt worden bij onder andere nervositeit en slapeloosheid⁽²⁴⁾. De FDA vermeldt dat (synthetische) belladonna-alkaloiden en belladonna-alkaloiden uit *Atropa belladonna* en *Datura stramonium* aanwezig zijn in over-the-counter verkoudheidsmedicijnen als anticholinerge verbindingen. Ook geeft de FDA aan dat er geen adequate gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van deze stoffen in deze toepassingen zijn⁽⁴⁷⁾.

Een acute *Datura stramonium*-vergiftiging is net als andere acute vergiftigingen met tropane alkaloiden (bevattende planten) te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding⁽²⁹⁾.

4.3.3 *Hyoscyamus niger* (bilzekruid)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld tien informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan belladonna-alkaloiden bevattende planten. Verder werden gedurende bovengenoemde periode gemiddeld acht informatieverzoeken per jaar ontvangen over (butyl)scopolamine bevattende preparaten. Alleen in 2000 werd één informatieverzoek ontvangen over hyoscyamus bevattende preparaten. In Zwitserland zijn in de periode 1966-1994 drie ernstige gevallen van vergiftiging met *Hyoscyamus niger* gemeld bij het Zwitserse vergiftigingencentrum. Alle drie de patiënten vertoonden anticholinerg syndroom⁽⁴⁵⁾. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Hyoscyamus niger*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Hyoscyamus niger* beschikbaar.

Hyoscyamus niger bevat hyoscyamine, atropine en scopolamine. Deze tropane alkaloiden zitten in alle plantendelen van *Hyoscyamus niger*. *Hyoscyamus niger* bevat een lager percentage alkaloiden dan *Atropa belladonna*, maar bevat een relatief hoger percentage

scopolamine (hyoscine)⁽¹⁹⁾. Het percentage alkaloiden in de bovengrondse delen van *Hyoscyamus niger* is gemiddeld 0,13 % en bestaat voor 60 % uit hyoscyamine, en verder vooral uit scopolamine, α - en β -belladonnine, tropine, apoatropine en apohyoscine. Voor de bloemen is een atropinegehalte van 0,03 % gerapporteerd en een scopolaminegehalte van 0,04 %. Voor de stengels is een atropinegehalte gerapporteerd van 0,02 % en een scopolaminegehalte van 0,03 %. In de wortels werd een alkaloidengehalte van 0,08 % gevonden. Ook de zaden bevatten tropane alkaloiden⁽¹⁸⁾. De toxicologische kenmerken van atropine, hyoscyamine en scopolamine staan in paragraaf 4.2 vermeld.

De bladeren van *Hyoscyamus* zijn opgenomen in de ‘British Herbal Pharmacopoeia’ en worden gebruikt als krampwerend middel. Ook kan *Hyoscyamus* gebruikt worden in combinatie met een sterk laxeermiddel om kolieken te voorkomen. *Hyoscyamus niger* (Ajwain, khursani) is een ingrediënt van Aziatische medicijnen die in Engeland op de markt zijn als pijnstillers en krampwerend middel⁽¹⁹⁾. In Nederland zijn meerdere homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Hyoscyamus niger* bevatten (najaar 2007) en die gebruikt worden bij onder andere hartklachten van nerveuze aard, nervositeit en slapeloosheid⁽²⁴⁾. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen op basis van *Hyoscyamus niger* geregistreerd. De Commissie E geeft aan dat *Hyoscyamus*-bladeren tegen krampen van het maagdarmkanaal gebruikt kunnen worden⁽¹⁶⁾. Hierbij worden de volgende contra-indicaties vermeld: tachycardie, hartritmestoornissen, prostaataденоom met urineretentie, glaucoom, acuut longoedeem, mechanische stenose van het maagdarmstelsel en megacolon. Mogelijke bijwerkingen zijn droge mond, stoornissen in het gezichtsvermogen, tachycardie en moeilijkheden met urineren. Gebruik van *Hyoscyamus niger* kan de anticholinerge effecten van tricyclische antidepressiva versterken en kan interactie met amantadine, antihistamines, phenothiazines, procainamide en quinidine veroorzaken omdat deze stoffen ook een anticholinerge werking hebben⁽¹⁶⁾.

Een acute *Hyoscyamus niger*-vergiftiging is net als andere acute vergiftigingen met tropane alkaloiden (bevattende planten) te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding⁽²⁹⁾. Inname vanaf ongeveer 0,5 mg *Hyoscyamus niger*-bladeren zou al tot vergiftigingen kunnen leiden. Omdat voornamelijk scopolamine voor de effecten zorgt, treden vooral onderdrukkingsverschijnselen van het centrale zenuwstelsel op.

4.3.4 *Mandragora officinalis* (alruin)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld tien informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan belladonna-alkaloiden bevattende planten en gemiddeld twee informatieverzoeken betreffende belladonna bevattende preparaten. Verder werden gedurende bovengenoemde periode gemiddeld acht informatieverzoeken per jaar ontvangen over (butyl)scopolamine bevattende preparaten. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Mandragora officinalis* en er is slechts zeer beperkte informatie over *Mandragora officinalis* beschikbaar in de verschillende handboeken en monografieën.

Mandragora officinalis (alruin) is een in Europa voorkomende variant van mandragora. Het is een plant die omgeven wordt door veel bijgeloof en het oogsten van de wortels van de plant werd omgeven door speciale rites⁽¹⁹⁾. De plant bevat tropane alkaloiden in de wortels (over de aanwezigheid in andere plantendelen wordt in de geraadpleegde bronnen niets vermeld) en het alkaloidengehalte van de Europese soorten bedraagt ongeveer 0,4 %⁽¹⁸⁾. Scopolamine is de meest voorkomende tropane alkaloid in *Mandragora officinalis*⁽²⁹⁾. De toxicologische kenmerken van atropine, hyoscyamine en scopolamine staan in de algemene inleiding vermeld.

Er zijn aanwijzingen dat de plant in het oude Egypte al als medicijn gebruikt werd⁽¹⁸⁾. In de volksgeneeskunst werd een tinctuur op basis van de wortels van *Mandragora* gebruikt tegen maagzweer, kolieken, menstruatiepijn, astma, hooikoorts en kinkhoest⁽¹⁸⁾. Tegenwoordig wordt de plant volgens Hagers Handbuch niet meer als zodanig gebruikt⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn er meerdere homeopathische geneesmiddelen op basis van *Mandragora officinalis* geregistreerd, maar hierbij wordt niet aangegeven waar deze geneesmiddelen voor gebruikt worden. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen op basis van *Mandragora officinalis* geregistreerd.

Een acute *Mandragora officinalis*-vergiftiging is net als andere acute vergiftigingen met tropane alkaloiden te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding⁽²⁹⁾.

4.3.5 *Scopolia carniolica* (klokbilzenkruid)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld tien informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan belladonna-alkaloiden bevattende planten en gemiddeld twee informatieverzoeken betreffende belladonna bevattende preparaten. Verder werden gedurende bovengenoemde periode gemiddeld acht informatieverzoeken per jaar ontvangen over (butyl)scopolamine bevattende preparaten. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Scopolia carniolica*. Er is beperkte informatie over *Scopolia carniolica* beschikbaar in de verschillende handboeken en monografieën.

De gehele plant bevat tropane alkaloiden, voornamelijk hyoscyamine maar ook scopolamine en atropine. Het alkaloidengehalte bedraagt 0,3-0,8 %, met de hoogste concentratie aan het begin van de bloeitijd en tijdens de vruchtvorming. Ook in gedroogde vorm blijft de toxiciteit behouden⁽⁴⁹⁾. De toxicologische kenmerken van atropine, hyoscyamine en scopolamine staan in paragraaf 4.2 vermeld.

De gedroogde wortel van *Scopolia carniolica* wordt als medicament gebruikt bij spasmen van het maagdarmkanaal, de galgang en de urinewegen voor volwassenen en voor kinderen boven de zes jaar. In de Commissie E-monografie staan droge mond, verminderd zweten, roodheid van de huid, verstoring van de oogaccommodatie, hyperthermie, tachycardie, moeilijkheden met urineren en aanvallen van glaucoom als bijwerkingen van dit medicament vermeld. Contra-indicaties voor het gebruik van medicamenten op basis van *Scopolia carniolica* zijn glaucoom, prostaatadenoom met urineretentie, tachycardie, stenose van het maagdarmsstelsel en megacolon. Gebruik van (medicamenten op basis van)

Scopolia carniolica kan de anticholinerge effecten van tricyclische antidepressiva, amantadine en quinidine versterken⁽¹⁶⁾. In Nederland zijn geen reguliere en geen homeopathische geneesmiddelen op basis van *Scopolia carniolica* geregistreerd (najaar 2007)⁽²⁴⁾.

Een acute *Scopolia carniolica*-vergiftiging is net als andere acute vergiftigingen met tropane alkaloiden (bevattende planten) te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding⁽²⁹⁾.

4.4 Beoordeling

4.4.1 Beoordeling tropane alkaloiden

De tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine (ook wel belladonna-alkaloiden genoemd) remmen parasympatische functies doordat ze de receptorbinding van acetylcholine aan muscarineachtige (bij lage en hoge doseringen) en nicotineachtige (alleen bij hoge doseringen) cholinerge receptoren competitief remmen. Tropane alkaloiden kunnen acuut neurotoxische effecten (anticholinerg syndroom) veroorzaken, gekenmerkt door onder andere een warme, droge huid, droge slijmvliezen, wijde pupillen, verminderde maagdarmpéristaltiek, urineretentie, ademhalingsdepressie, een versneld of verstoord hartritme en centrale effecten zoals verwarring, onrust, hallucinaties en in ernstige gevallen delirium, convulsies en coma. De anticholinerge werking van deze alkaloiden kan al bij lage blootstellingen (milligrammen) tot uiting komen en kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen zoals sommige antiparkinsonmiddelen, tricyclische antidepressiva en sommige antihistaminica. Voorgaande maakt dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten tropane alkaloiden bevatten.

4.4.2 Beoordeling kruiden die tropane alkaloiden bevatten

4.4.2.1 *Atropa belladonna* (wolfskers)

Atropa belladonna bevat in alle delen van de plant tropane alkaloiden. Het alkaloidengehalte van de groeiende plant bestaat voor het grootste gedeelte uit de tropane alkaloid L-hyoscyamine en na de groei en in het bijzonder na de oogst racemiseert L-hyoscyamine tot de tropane alkaloid atropine (R-,L-hyoscyamine). Door de aanwezigheid van deze tropane alkaloiden kan blootstelling aan *Atropa belladonna* leiden tot een anticholinerg syndroom, te herkennen aan de volgende vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding. Verschillende gevallen van vergiftiging met *Atropa belladonna* zijn beschreven waarbij anticholinerg syndroom, psychoses, convulsies en coma optraden. De acuut neurotoxische eigenschappen van *Atropa belladonna* die toegeschreven kunnen worden aan de aanwezigheid van tropane alkaloiden, in combinatie met de beschreven

medicijninteracties voor tropane alkaloiden, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Atropa belladonna* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Atropa belladonna* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

4.4.2.2 *Datura stramonium* (doornappel)

Datura stramonium bevat de tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine in alle plantendelen. De hoogste concentraties worden in de zaden en de bladeren aangetroffen. Door de aanwezigheid van deze tropane alkaloiden kan blootstelling aan *Datura stramonium* leiden tot een anticholinerg syndroom, te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding. Verschillende gevallen van vergiftiging met *Datura stramonium* zijn beschreven waarbij anticholinerg syndroom, psychoses en coma optraden.

De acuut neurotoxische eigenschappen van *Datura stramonium* die toegeschreven kunnen worden aan de aanwezigheid van tropane alkaloiden, in combinatie met de beschreven medicijninteracties voor tropane alkaloiden, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Datura stramonium* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Datura stramonium* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

4.4.2.3 *Hyoscyamus niger* (bilzekruid)

Hyoscyamus niger bevat de tropane alkaloiden hyoscyamine, atropine en scopolamine in alle plantendelen. *Hyoscyamus niger* bevat relatief een hoger percentage scopolamine (hyoscine) dan *Atropa belladonna*. Door de aanwezigheid van deze tropane alkaloiden kan blootstelling aan *Hyoscyamus niger* leiden tot een anticholinerg syndroom, te herkennen aan vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding. Verschillende gevallen van vergiftiging met *Hyoscyamus niger* zijn beschreven waarbij anticholinerg syndroom optrad.

De acuut neurotoxische eigenschappen van *Hyoscyamus niger*, die kunnen worden toegeschreven aan de aanwezigheid van tropane alkaloiden, in combinatie met de beschreven medicijninteracties voor tropane alkaloiden, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Hyoscyamus niger* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Hyoscyamus niger* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

4.4.2.4 *Mandragora officinalis* (alruin)

Mandragora officinalis bevat tropane alkaloiden in de wortels (over de aanwezigheid in andere plantendelen wordt in de geraadpleegde bronnen niets vermeld). Scopolamine is de meest voorkomende tropane alkaloid in *Mandragora officinalis*. Door de aanwezigheid van deze tropane alkaloiden kan blootstelling aan *Mandragora officinalis* leiden tot een anticholinerg syndroom, waarbij de volgende vier belangrijke symptomen optreden: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding. Concrete toxiciteitsgegevens over *Mandragora officinalis* zijn beperkt en in de verschillende bronnen zijn geen vergiftigingsgevallen beschreven.

De acuut neurotoxische eigenschappen van de tropane alkaloiden in *Mandragora officinalis*, in combinatie met de beschreven medicijninteracties voor tropane alkaloiden, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Mandragora officinalis* bevatten.

Dit pleit voor handhaving van *Mandragora officinalis* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

4.4.2.5 *Scopolia carniolica* (klokbilzenkruid)

Scopolia carniolica bevat tropane alkaloiden, voornamelijk hyoscyamine, in alle delen van de plant. De hoogste concentraties worden aangetroffen in de wortel. Concrete toxiciteitsgegevens over *Scopolia carniolica* zijn beperkt. Diverse bijwerkingen van het gebruik van (geneesmiddelen op basis van) *Scopolia carniolica* zijn beschreven, waaronder droge mond, verminderd zweten, roodheid van de huid, verstoring van de oogaccommodatie, hyperthermie en tachycardie. Door de aanwezigheid van deze tropane alkaloiden kan blootstelling aan *Scopolia carniolica* leiden tot een anticholinerg syndroom, te herkennen aan de volgende vier belangrijke symptomen: roodkleuring van het gezicht, droge slijmvliezen, een versnelde hartslag en pupilverwijding.

De acuut neurotoxische eigenschappen van de tropane alkaloiden in *Scopolia carniolica*, in combinatie met de beschreven medicijninteracties voor tropane alkaloiden, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Scopolia carniolica* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Scopolia carniolica* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5 Kruiden die overige (niet-tropane) alkaloiden bevatten (categorie 3)

5.1 Inleiding

In categorie 3 zijn negen kruiden en één schimmel uit onderdeel II van de bijlage ondergebracht, waarvan op basis van een eerste screening naar informatie werd aangenomen dat de toxiciteit werd bepaald door de aanwezigheid van (niet-tropane) alkaloiden. Daarnaast is op basis van een eerdere beoordeling⁽⁸⁾ ook *Pausinystalia yohimbe* aan deze categorie toegevoegd. De kruiden en schimmel die zijn ingedeeld in categorie 3 staan in Tabel 5. In dit hoofdstuk zal eerst enige algemene informatie gegeven worden over de werking van de alkaloiden die in deze kruiden en schimmel aanwezig zijn (paragraaf 5.2). Vervolgens worden in paragraaf 5.3 de evaluaties van de verschillende kruiden en de schimmel gegeven. De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden en de schimmel in de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 5.4.

Tabel 5 Kruiden (en schimmel) in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die (niet-tropane) alkaloiden bevatten

Naam kruid/schimmel	Actieve component(en)	Voornaamste werking actieve component(en)
<i>Aconitum napellus</i>	aconitine	Remt de inactivatie van natriumkanalen.
<i>Cephaelis acuminata</i> of <i>Uragoga granatensis</i>	emetine cephaeline	Blokkeren natrium- en calciumkanalen in het hart. Verlammen vaatcapillairen.
<i>Claviceps purpurea</i>	ergotamine ergometrine	Werken agonistisch of antagonistisch op verschillende adrenerge receptoren.
<i>Colchicum autumnale</i>	colchicine	Verstoort de functie van microtubuli.
<i>Genista tinctoria</i>	cytisine	Werkt op acetylcholinereceptoren (nicotine agonist).
<i>Lobelia inflata</i>	lobeline	Werkt op acetylcholinereceptoren (nicotine agonist).
<i>Pausinystalia yohimbe</i> of <i>Corynanthe yohime</i>	yohimbine	Werkt antagonistisch op α -adrenerge receptoren.
<i>Rauwolfia serpentina</i>	reserpine	Put de voorraden (nor)adrenaline uit.
<i>Sarothamnus scoparius</i> of <i>Cystisus scoparius</i>	sparteïne	Werkt agonistisch of antagonistisch op verschillende acetylcholinereceptoren.
<i>Solanum dulcamara</i>	solanine	Remt de afbraak van acetylcholine.
<i>Strychnos nux-vomica</i>	strychnine	Glycine antagonist.

5.2 Algemene informatie over de alkaloiden

De alkaloiden die aanwezig zijn in de kruiden en de schimmel die zijn ingedeeld in categorie 3 zijn met hun voornaamste werking in Tabel 5 weergegeven. Uit deze tabel valt op te maken dat er geen algemeen werkingsmechanisme omschreven kan worden. De verschillende alkaloiden verstoren namelijk via uiteenlopende mechanismen de werking van ionkanalen of neurotransmitters. De enige uitzondering hierop is colchicine (uit *Colchicum autumnale*), dat de functie van microtubuli verstoort, met als gevolg dat belangrijke processen, waaronder celdeling, niet goed verlopen.

Voor de alkaloiden die de werking van neurotransmitters verstoren zijn de (toxische) effecten afhankelijk van verschillende factoren. In sommige gevallen kunnen de

alkaloïden agonistische (stimulerende) en/of antagonistische (remmende) effecten op verschillende typen receptoren hebben. De toxiciteit wordt dan bepaald door het nettoresultaat van deze verschillende werkingen. Maar ook wanneer een bepaalde alkaloïde duidelijk slechts op één type receptor aangrijpt, kan het resultaat niet altijd eenvoudig voorspeld worden. Zo is bijvoorbeeld het effect van acetylcholine agonisten afhankelijk van de concentratie, waarbij lage concentraties leiden tot stimulatie terwijl hoge concentraties blokkerend werken. De alkaloïden die de werking van ionkanalen verstoren, verstoren de signaaloverdracht in de betreffende cellen.

De verschillende alkaloïden (met uitzondering van colchicine), hebben vooral neurotoxische en cardiotoxische effecten. Hierdoor is het gebruik van (alkaloïden uit) de verschillende kruiden en (alkaloïden geproduceerd door) *Claviceps purpurea* vaak gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van middelen die invloed hebben op hart en bloedvaten (bijvoorbeeld antihypertensiva en bètablokkers) en neurofarmaca (bijvoorbeeld barbituraten en antidepressiva).

5.3 Informatie individuele kruiden

5.3.1 *Aconitum napellus* (monnikskap of duivelskruid)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld zeven informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Aconitum napellus* of producten die *Aconitum napellus* bevatten. In enkele gevallen betrof het huidcontact met de plant, enkele malen waren plantendelen opgegeten en enkele malen was een *Aconitum napellus* bevattend kruidenmiddel ingenomen. Na huidcontact was er sprake van systemische effecten zoals hartkloppingen en tintelingen in de arm. Na ingestie van delen van de plant traden hartritmestoornissen op. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Aconitum napellus*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Aconitum napellus* beschikbaar.

De gehele plant, in het bijzonder de wortels en de zaden, bevat alkaloïden die aconitines genoemd worden, waaronder aconitine, mesaconitine, jesaconitine en hypaconitine. Het alkaloïdengehalte is zowel afhankelijk van het deel van de plant als van de geografische locatie van de plant en varieert van 0,2-3 %^(29,30,50). Er wordt vermeld dat de alkaloïden na inname snel worden opgenomen uit het maagdarmsstelsel en daarnaast bij langdurig contact (niet nader gespecificeerd) via de huid geabsorbeerd kunnen worden⁽⁵⁰⁾.

De werking en toxiciteit van *Aconitum napellus* worden vooral toegeschreven aan aconitine. Aconitine beïnvloedt de doorlaatbaarheid van de celmembraan voor natrium- en kaliumionen en remt op deze manier de repolarisatie van de cellen. Het heeft hierdoor een breed effect op hart-, neurale- en spierweefsel, resulterend in parasympatische en muscarine activatie van (hart)spiercellen en zenuwcellen⁽⁵⁰⁾.

In Nederland zijn verschillende homeopathische preparaten die *Aconitum napellus* bevatten geregistreerd (> 35, najaar 2007). Deze middelen worden gebruikt tegen koorts, zenuwpijn, nervositeit, griep en verkoudheid en voor het verhogen van de weerstand⁽²⁴⁾. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Aconitum napellus* of aconitine bevatten⁽²⁴⁾. De Commissie E-monografie over *Aconitum napellus* vermeldt het gebruik van het bovengrondse deel, de wortels en de knol in kruidenpreparaten die worden gebruikt tegen koorts en ontstekingen, voor pijnstilling van reumatische pijn en zenuwpijn en bij huidaandoeningen. In combinatiepreparaten wordt *Aconitum napellus* ook gebruikt bij onder andere aandoeningen aan hart en bloedvaten, luchtwegen en maagdarmkanaal, bij allergie, zenuwaandoeningen, depressie, slaapstoornissen en voor het versterken van het immuunsysteem⁽¹⁶⁾. Hagers Handbuch vermeldt het gebruik van een tinctuur van de wortel van *Aconitum napellus* voor de behandeling van onder andere zenuwpijn, spieraandoeningen en migraine. Hierbij wordt een dosering van maximaal 0,2 mg alkaloiden per keer en maximaal 0,6 mg alkaloiden per dag aangegeven⁽¹⁸⁾. De Commissie E geeft aan dat de werkzaamheid van de meeste geclaimde toepassingen van *Aconitum napellus* niet bewezen is⁽¹⁶⁾. Verschillende bronnen vermelden dat vergiftigingen met *Aconitum napellus* voor kunnen komen bij therapeutische doseringen^(16,18,50).

Over de acute orale toxiciteit van aconitine zijn beperkte gegevens beschikbaar in de openbare literatuur. Bij de mens kunnen ernstige vergiftigingsverschijnselen optreden bij inname vanaf 0,2 gram *Aconitum napellus*⁽²⁹⁾. Vergiftiging met *Aconitum napellus* kan ook na opname via de huid optreden. Over *Aconiti tuber*, een preparaat van de knol van *Aconitum napellus*, wordt gemeld dat orale inname van 2-6 gram dodelijk kan zijn^(29,50). De geschatte dodelijke dosis van aconitine voor de mens is 1,5-6 mg^(18,29,50). Daarnaast worden voor aconitine de volgende LD₅₀-waarden vermeld: 1,8 mg/kg lg oraal, 0,27 mg/kg lg s.c., 0,38 mg/kg lg i.p. en 0,12 mg/kg lg i.v. voor de muis, 0,08-0,14 mg/kg lg i.v. voor de rat en 0,07-0,13 mg/kg lg i.v. voor de kat⁽¹⁸⁾. In het kader van classificatie en labelling is de stof aconitine gelabeld met de R-zin 26/28, dat wil zeggen 'zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond'. Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit of chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de alkaloiden uit) *Aconitum napellus*. Wat betreft embryotoxiciteit is één *ex vivo* studie beschikbaar waarbij geïsoleerde rattenembryo's 48 uur gekweekt werden in aanwezigheid van aconitine tijdens de periode van orgaanontwikkeling. Hierbij werden directe toxische effecten waargenomen met een NOAEL van ongeveer 1 µg/ml⁽⁵¹⁾. Verder zijn er geen gegevens beschikbaar over eventuele reproductietoxiciteit in de geraadpleegde bronnen.

De kans op vergiftiging door *Aconitum napellus* is moeilijk te voorspellen door de variatie in het alkaloidgehalte van de plant⁽⁵⁰⁾. In de literatuur worden verschillende gevallen beschreven van vergiftiging met *Aconitum napellus* door gebruik van kruidenpreparaten, in een aantal gevallen met dodelijke afloop⁽⁵⁰⁾. Symptomen bij vergiftiging bestaan uit onder meer een brandend en tintelend gevoel in mond, vingers en tenen, verstoorde gevoelswaarneming, zweten en koudegevoel. Dit wordt gevolgd door een status van opwindings, braken, diarree, verlamming van de tong, gezichtsspieren en andere skeletspieren, vertraagde en onregelmatige ademhaling, hypotensie, verstoorde geleiding

in het hart, een vertraagd hartritme en hartritmestoornissen. Sterfte kan optreden als gevolg van een hartstilstand of door verlamming van het ademhalingscentrum^(16,17,29,50).

5.3.2 *Cephaelis acuminata* of *Uragoga granatensis* (geen Nederlandse naam)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Cephaelis acuminata*. Er is een WHO-monografie gewijd aan *Radix Ipecacuanha*, de gedroogde wortel van *Cephaelis acuminata*⁽⁵²⁾. Er is geen ESCOP-monografie gewijd aan *Cephaelis acuminata*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie beschikbaar over *Cephaelis acuminata*. Gezien de beschikbare informatie, is de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van *Cephaelis acuminata* in kruidenpreparaten met name gebaseerd op gegevens met betrekking tot de gedroogde wortel en de werkzame stof emetine.

Cephaelis acuminata bevat 2-3,5 % alkaloiden, voornamelijk emetine en cephaeline⁽²⁹⁾. (*Radix Ipecacuanhae* is de gedroogde wortel van *Cephaelis acuminata* en is ook bekend onder de naam (Costa Rica) Ipecac. Het bevat ten minste 2 % alkaloiden, waarvan 90-98 % emetine en cephaeline^(17,52). Zowel emetine als cephaeline worden goed geabsorbeerd uit het maagdarmsstelsel, ook wanneer inname van deze stoffen braken induceert^(29,53). Er is geen informatie gevonden in de geraadpleegde bronnen over de biobeschikbaarheid van emetine of cephaeline na orale inname van *Cephaelis acuminata* of (*Radix Ipecacuanhae*).

De werking en de toxiciteit van *Cephaelis acuminata* worden toegeschreven aan cephaeline en emetine. Vermeld wordt dat cephaeline en emetine dezelfde werking hebben, waarbij cephaeline twee keer zo sterk emetisch werkt als emetine⁽²⁹⁾. Cephaeline en emetine verlammen vaatcapillairen van slijmvliezen, wat leidt tot vasodilatatie en zwelling van de slijmvliezen met misselijkheid, braken, diarree en buikpijn tot gevolg⁽²⁹⁾. De WHO-monografie over *Radix Ipecacuanha* geeft aan dat de emetische werking naast irritatie van het maagdarmsstelsel ook veroorzaakt wordt door effecten op de area postrema, het deel van de hersenen dat emese controleert⁽⁵²⁾. Daarnaast zijn experimentele studies beschreven die laten zien dat emetine in vitro de natriumkanalen in het hart blokkeert⁽⁵⁴⁾ en de natrium-carnitinecotransporter remt, die in hart- en skeletspiercellen essentieel is voor het vetzuurmetabolisme⁽⁵⁵⁾.

Ipecacuanha-tinctuur en -extract worden in Nederland gebruikt in homeopathische hoestsiropen en tabletten bij misselijkheid, hoest, griep en verkoudheid (> 30 registraties, najaar 2007)⁽²⁴⁾. Daarnaast zijn er in Nederland twee receptplichtige hoestsiropen geregistreerd die *Ipecacuanha*-tinctuur bevatten (najaar 2007). De CFH (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ)) adviseert echter op farmacotherapeutische gronden deze middelen niet voor te schrijven⁽⁵⁶⁾. Gebruik van deze hoestsiropen volgens de aangewezen dosering zou, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, ongeveer overeenkomen met inname van maximaal 1-10 ml *Ipecacuanha*-tinctuur per dag, maar het is onbekend wat in dit geval de alkaloideninname zou zijn. Martindale vermeldt het gebruik van *Ipecacuanha*-siroop (Ipecac-siroop) als slijmoplossend middel in hoestsiropen in een dosering tot 1,4 mg alkaloiden. Ipecac-siroop werd in het buitenland

ook gebruikt voor het opwekken van braken na acute vergiftiging in doseringen van 7-21 mg alkaloïden voor kinderen en 21-42 mg alkaloïden voor volwassenen. In Nederland wordt Ipecac-siroop niet gebruikt⁽⁵⁷⁾ en ook in het buitenland wordt routinematig gebruik van Ipecac-siroop als braakmiddel bij acute vergiftiging tegenwoordig afgeraden⁽⁵⁸⁾. Ten slotte vermeldt Martindale het gebruik van emetine als antiparasitair middel voor de behandeling van amoebiasis⁽¹⁷⁾. Traditioneel zou *Radix Ipecacuanha* gebruikt worden voor de behandeling van parasieten^(17,52), verkoudheid en diarree en om abortus te induceren⁽⁵²⁾.

Het gebruik van emetine en *Radix Ipecacuanha* is gecontra-indiceerd bij mensen met aandoeningen aan hart of nieren en mensen met neuromusculaire aandoeningen. Daarnaast wordt vermeld dat het gebruik tijdens de zwangerschap en bij kinderen vermeden moet worden^(17,52). Bij oraal gebruik van *Cephaelis acuminata* kan snotterigheid, hoesten en heesheid ontstaan. Bij gevoelige personen kan een astmatische aanval optreden. De werking op het maagslijmvlies leidt tot misselijkheid en braken en in sommige gevallen tot gastro-enteritis. Ook kan vertraging van het hartritme, bloeddrukdalend, benauwdheid, spierverslaving en anurie optreden. Bij contact met de huid kan *Cephaelis acuminata* jeuk en vorming van blaasjes veroorzaken en in sommige gevallen aanhoudende huidontsteking⁽²⁹⁾.

Er zijn beperkte gegevens over de acute toxiciteit van de werkzame stoffen emetine en cephaeline voorhanden in de openbare literatuur. Voor emetine wordt een letale dosis van 570 mg/kg lg vermeld; voor cephaeline wordt een letale dosis van 32 mg/kg lg vermeld⁽²⁹⁾. Het is niet specifiek aangegeven of deze waarden voor de mens gelden en welke blootstellingsroute het betreft. In twee subacute studies in respectievelijk ratten en konijnen werden toxische effecten op het hart waargenomen na dagelijkse s.c. of i.m. toediening van 1 mg/kg lg emetine⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele reproductietoxiciteit, mutageniteit en carcinogeniteit van cephaeline, emetine, *Cephaelis acuminata*, *Ipecacuanha* of Ipecac-siroop. Eén studie liet mogelijke genotoxiciteit van emetine hydrochloride in drosophila zien⁽⁶¹⁾. Verschillende in vitro studies met extracten van *Ipecacuanha* lieten geen mutageniteit zien⁽⁵²⁾.

Toxiciteit van *Cephaelis acuminata* is beschreven bij overdosering en chronisch misbruik van Ipecac door mensen met eetstoornissen. Aangegeven wordt dat overdosering regelmatig plaatsvindt door gebruik van een vloeistofextract uit *Radix Ipecacuanha* in plaats van de siroop. Het extract is veertien keer sterker en abusievelijk gebruik heeft tot verschillende sterfgevallen geleid. De acute effecten van overdosering zijn aanhoudend braken en diarree. Dit gaat vaak gepaard met bloedverlies en kan leiden tot dehydratie. Vermeld wordt dat aanhoudend braken optreedt bij 17 % van de patiënten die Ipecac toegediend krijgen ter behandeling van vergiftiging. Dit kan onder andere leiden tot maagscheuring en beroertes. Als emese uitblijft, kan absorptie van emetine leiden tot schadelijke effecten op het hart, zoals geleidingsstoornissen en infarct. Chronisch gebruik van *Ipecacuanha* kan onder andere leiden tot (reversibele) schadelijke effecten op hart en spieren en tot afwijkingen in de stofwisseling. Emetine hoopt zich mogelijk op in het lichaam en langdurig gebruik kan leiden tot schade aan hart, maagdarmsstelsel, nieren, lever en skeletspieren. Sterfte door vergiftiging met *Cephaelis acuminata*, (*Radix*)

Ipecacuanha of Ipecac-siroop kan zich voordoen door een combinatie van hartfunctievermindering en uitdroging^(17,52).

5.3.3 *Claviceps purpurea* (moederkoorn)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Claviceps purpurea*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Claviceps purpurea*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Claviceps purpurea* beschikbaar, voornamelijk over de door deze schimmel geproduceerde alkaloiden ergotamine en ergometrine.

Claviceps purpurea is een schimmel die op verschillende granen zoals rogge en tarwe groeit in de vorm van donker gekleurde sclerotia (klompjes schimmelweefsel), die toxische alkaloiden bevatten⁽⁶²⁾. De schimmel wordt ook wel ‘moederkoorn’ of ‘ergot’ genoemd. Epidemieën van ergotvergiftigingen kwamen veelvuldig voor in Europa tussen de negende en de achttiende eeuw door consumptie van brood of andere graanproducten gemaakt van granen die besmet waren met *Claviceps purpurea*. Tegenwoordig komt ergotvergiftiging bij mensen (in tegenstelling tot dieren) haast niet meer voor door moderne technieken om graankorrels te wassen en te malen. Bovendien wordt het grootste gedeelte van de alkaloiden vernietigd door bakken en andere verhittingsprocessen⁽⁶²⁾. Gezien de beschikbare informatie is de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van *Claviceps purpurea* in kruidenpreparaten vooral gebaseerd op beschrijvingen van vergiftigingen bij mensen en informatie over ergotamine en ergometrine, twee alkaloiden geproduceerd door *Claviceps purpurea*.

De *Claviceps purpurea*-sclerotia kunnen tot 1 % ergotalkaloiden bevatten⁽⁶²⁾. Deze ergotalkaloiden (ook wel ergolines genoemd) kunnen opgesplitst worden in twee typen, namelijk derivaten van dimethylergolines en derivaten van lyserginezuur of isolyserginezuur⁽⁶²⁾. De lyserginezuur- en isolyserginezuurderivaten zijn verantwoordelijk voor de farmacologische en toxische effecten van ergot. In deze groep kunnen wateroplosbare amideverbindingen (onder andere ergometrine en ergometrine) en niet-wateroplosbare eiwitverbindingen (onder andere ergotamine, ergosine en ergocryptine) onderscheiden worden^(19,63-64). Ergotamine en ergometrine worden het meest beschreven in de geraadpleegde bronnen. Verder wordt in Trease and Evans' Pharmacognosy ook nog vermeld dat sclerotia complexe xanthonen bevatten die ‘secalonic acids’ genoemd worden en samen met de alkaloiden bijdragen aan de toxiciteit van ergot⁽¹⁹⁾. In andere geraadpleegde bronnen wordt hier echter geen melding van gemaakt.

De biobeschikbaarheid van ergotamine is laag. Dit komt deels door de lage absorptie uit het maagdarmkanaal en deels door omzetting in niet-toxische metabolieten in de lever door cytochroom P450 3A4. Ook wanneer ergotamine via zetabletten of via inhalatie toegediend wordt, is de biobeschikbaarheid lager dan 5 %⁽¹⁸⁾. In tegenstelling tot ergotamine wordt ergometrine na orale inname snel en volledig geabsorbeerd. Beide alkaloiden verdelen zich snel over het lichaam, waarbij de bloed-hersenbarrière gepasseerd wordt. Ergotamine en ergometrine gaan ook over in de moedermelk⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Bij

moeders die na de bevalling behandeld werden met ergotalkaloïden vertoonde 90 % van de zuigelingen symptomen van ergotvergiftiging na het krijgen van borstvoeding⁽⁶⁸⁾.

Ergotalkaloïden grijpen aan op de receptoren van de neurotransmitters (nor)adrenaline, serotonine en dopamine. De uiteindelijke werking van de alkaloïden is het nettoresultaat van de agonistische en antagonistische werkingen op de verschillende receptoren. Daarnaast hebben deze alkaloïden een direct constrictief effect op gladde spiercellen van baarmoeder en bloedvaten. Ergometrine heeft een sterke oxytocische werking, ergotamine heeft dit in geringere mate⁽¹⁸⁾. Verder remmen deze alkaloïden prolactinesecretie in mensen en dieren, waarschijnlijk via stimulatie van dopaminereceptoren⁽⁶⁵⁾. De lyserginezuurderivaten uit ergot kunnen gebruikt worden als precursors van de psychoactieve stof LSD (lyserginezuur diëthylamide)⁽⁶⁴⁾.

De Commissie E-monografie over *Claviceps purpurea* vermeldt het gebruik van de sclerotia van *Claviceps purpurea* (ergot) in de gynaecologie en obstetrie⁽¹⁶⁾. Volgens de Commissie E kan deze therapeutische toepassing niet gerechtvaardigd worden in verband met de risico's die het gebruik met zich meebrengt. In de homeopathie wordt ergot gebruikt voor de behandeling van baarmoederkrampen, spierkrampen, verhoogde bloedingsneiging en verlammingen⁽¹⁸⁾, maar in Nederland zijn geen homeopatische middelen op basis van ergot geregistreerd (najaar 2007)⁽²⁴⁾. In Nederland zijn wel een twee receptplichtige geneesmiddelen geregistreerd op basis van ergotamine in combinatie met coffeïne die worden gebruikt bij acute aanvallen van migraine (najaar 2007)⁽²⁴⁾. Coffeïne versnelt en verhoogt de resorptie van ergotamine uit de darm⁽⁵⁶⁾. Voor het gebruik van deze geneesmiddelen wordt een dosering van maximaal 6 mg ergotamine tartraat per dag aangegeven (drie zepillen, ingenomen met een tussenpoos van minimaal één uur) met een maximum van 10 mg per week (vijf zepillen). Als bijwerkingen worden vermeld niet aan migraine gerelateerde misselijkheid en braken, overgevoelighedsreacties, verhoogde bloeddruk, duizeligheid, buikpijn en diarree. Verder kunnen er door de vasoconstrictieve eigenschappen van ergotamine symptomen gerelateerd aan verminderde perifere circulatie optreden, zoals koude extremiteiten, paresthesie, hypesthesie, pijn en gevoel van zwakte in de extremiteiten, beenkrampen, arteriospasmen en in sommige gevallen onomkeerbare vaatschade. Door de vasoconstrictieve eigenschappen kan ook myocardischemie of, in zeldzame gevallen, een myocardinfarct optreden⁽²⁴⁾. Tevens kunnen patiënten die ergotamine als medicijn tegen migraine gebruiken afhankelijkheid ontwikkelen, zelfs wanneer de voorgeschreven dosis niet wordt overschreden⁽¹⁷⁾. Contra-indicaties voor het gebruik van ergot zijn zwangerschap en lactatie, bepaalde hart- en vaataandoeningen, hypertensie, sepsis, ernstige nier- of leverstoornissen, hyperthyreoïdie, artritis temporalis, hemiplegische of basilaire migraine, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die cytochroom P450 3A4 sterk remmen en gelijktijdig gebruik van andere vasoconstrictieve middelen^(17,24).

Acute toxische effecten van ergot(alkaloïden) zijn beschreven voor mens en dier. Voor ergotamine worden de volgende LD₅₀-waarden vermeld: 3 mg/kg lg i.v. voor het konijn, 60 mg/kg lg i.v. voor de muis en 80 mg/kg lg i.v. voor de rat. Voor de mens wordt de letale dosis op 10 mg (oraal) en 0,5 mg (i.v.) geschat⁽¹⁸⁾. Een verklaring voor de hogere gevoeligheid van de mens wordt niet gegeven. Voor ergometrine worden 3,2 mg/kg lg i.v.

voor het konijn en 0,15 mg/kg lg i.v. voor de muis als LD₅₀-waarden vermeld⁽¹⁸⁾. De orale letale dosis van ergot voor de mens wordt geschat op 5 tot 10 gram. Daarnaast wordt vermeld dat dagelijkse inname van tien sclerotia tot chronische vergiftiging kan leiden⁽¹⁸⁾.

Voor de wateroplosbare ergotalkaloïden α -ergocryptine en ergometrine maleaat zijn 28-dagenstudies in ratten beschreven. Voor α -ergocryptine werd een NOAEL van 4 mg/kg voer vastgesteld⁽⁶³⁾. Boven deze dosering werden onder andere de volgende effecten waargenomen: veranderingen in lichaamsgewicht (toename), voedselinname, voedsel efficiëntie, hematologische parameters en serum enzym activiteiten, verhoogde serum urea-concentraties, verlaagde glomerulaire filtratie, verlaagd absoluut orgaangewicht, veranderde relatieve orgaangewichten, thymusatrofie en atrofie van eierstokken en baarmoeder. Voor ergometrine maleaat werd een NOEL van 10 mg/kg voer vastgesteld, daarboven werden onder andere de volgende effecten waargenomen: verlaagde glucose en thyroxineconcentraties, verhoogd gewicht van het hart, de lever, de eierstokken en de nieren en vergrote lymfknoten⁽⁶⁶⁾. In studies in runderen en schapen die blootgesteld werden aan ergot(alkaloïden) werden toxische effecten waargenomen waaronder abortus, kreupelheid, gangreen, anorexie, hyperventilatie, koude extremiteiten, hevige darmontstekingen en sterfte⁽⁶²⁾.

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit en carcinogeniteit van (de alkaloïden uit) ergot. Ergotamine en ergometrine induceren in vitro chromosoomafwijkingen⁽¹⁸⁾, maar op basis van een in vivostudie in muizen werd geconcludeerd dat ergotamine in hoge doseringen (injecties van 50-100 mg/kg) slechts in geringe mate chromosoomafwijkingen veroorzaakt⁽⁶⁷⁾. In koeien werd na consumptie van met ergot alkaloïden besmet voer een vermindering en deels volledige stop van de melkproductie vastgesteld⁽⁶⁸⁾. Ergotamine en ergometrine zijn oxytocisch en kunnen abortus veroorzaken. Het optreden van vasoconstrictie in de vaten van placenta en navelstreng door gebruik van ergotamine zou kunnen leiden tot foetale afwijkingen en sterfte⁽²⁴⁾. In het kader van classificatie en labelling is ergotamine-D-tartraat gelabeld met de R-zinnen 23, 24, 25, 62 en 63 (respectievelijk ‘vergiftig bij inademing’, ‘vergiftig bij aanraking met de huid’, ‘vergiftig bij opname door de mond’, ‘mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid’ en ‘mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind’) en ergometrine maleaat met de R-zinnen 23, 24 en 25.

Beschreven symptomen van acute overdosering met ergot bij de mens zijn misselijkheid, hoofdpijn, buikpijn, paresthesie, krampen en sterfte door ademhalingsstilstand of door bloedsomloopstoornissen door vasoconstrictie. Verder wordt vermeld dat vaak bloedingen in de baarmoeder en abortussen optreden⁽⁶⁸⁾. Voor ergotamine wordt ook extreme dorst, tintelen van de huid, veranderingen in bloeddruk en hartritme, shock, verwarring, convulsies en bewusteloosheid vermeld⁽¹⁷⁾. Bij chronische toxiciteit, ook wel ergotisme, ergotoxisosis of Sint Antoniusvuur genoemd, kunnen twee typen onderscheiden worden, te weten gangreus ergotisme en convulsief ergotisme^(17-18,69). Gangreus ergotisme wordt gekenmerkt door sterke vaatvernauwing, waardoor vooral de perifere doorbloeding verstoord wordt. De bloedvaten kunnen zo extreem samentrekken, dat afsterving van

weefsel optreedt. Dit kan optreden in de extremiteiten (tenen, benen, vingers, armen) maar kan ook leiden tot hart- en herseninfarcten. Convulsief ergotisme wordt gekenmerkt door hallucinaties, het jeuken van de huid, spasmen en ernstige, mogelijk dodelijke, krampaanvallen⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

5.3.4 *Colchicum autumnale* (herfsttijloos)

Bij het NVIC werd in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld één informatieverzoek per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Colchicum autumnale*. Eénmaal betrof het de ingestie van drie bloemen door een volwassene, waarbij geen symptomen optraden. Over de andere gevallen zijn geen details bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Colchicum autumnale*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie te vinden over *Colchicum autumnale*, met name over de actieve stof colchicine.

Colchicum autumnale bevat colchicine in alle delen van de plant. De bloemen, zaden en knol van *Colchicum autumnale* bevatten respectievelijk 1,2-2 %, 0,5-1,2 % en 0,1-0,6 % alkaloiden, waarvan 60-70 % colchicine⁽¹⁸⁾. Er is geen informatie gevonden over de absorptie van colchicine na inname van *Colchicum autumnale*. De zuivere stof colchicine wordt snel en vrijwel volledig opgenomen uit het maagdarmkanaal⁽¹⁸⁾. Colchicine ondergaat enterohepatische kringloop en wordt deels gemetaboliseerd in de lever. Uitscheiding van zowel onveranderd als gemetaboliseerd colchicine vindt voor > 80 % plaats via gal en faeces⁽⁵⁶⁾. Colchicine passeert de placenta en kan ook uitgescheiden worden in de moedermelk maar percentages worden hierbij niet genoemd⁽⁷⁰⁾.

De farmacologische werking van colchicine berust op (reversibele) binding aan tubuline en de hieruit resulterende vermindering van de polymerisatie van microtubuli⁽⁷⁰⁾. Colchicine remt zo de processen in de cel waar microtubuli bij betrokken zijn. Tijdens de celdeling verhindert colchicine op deze manier de vorming van de spoelfiguur, waardoor de chromosomenparen niet goed uit elkaar getrokken kunnen worden, resulterend in aneuploidie. Deze remming treedt zowel in plantaardige als dierlijke cellen op bij concentraties van 0,1–1 µg/ml⁽⁷¹⁾. Verder remt colchicine onder meer fagocytose en intracellulaire transportfuncties^(18,70).

De Commissie E-monografie vermeldt het gebruik van de gedroogde knol, zaden en bloemen van *Colchicum autumnale* voor de behandeling van jicht en familiale Mediterrane koorts⁽¹⁶⁾. Daarnaast wordt *Colchicum autumnale* toegepast bij reuma, lever- en miltaandoeningen en als afrodisiacum, carminativum en laxermiddel⁽¹⁹⁾. In Nederland zijn meerdere homeopathische geneesmiddelen geregistreerd op basis van *Colchicum autumnale* (al dan niet in combinatiepreparaten) voor gewrichtspijn, pijn in armen en benen, reumatische pijn en spierpijn⁽²⁴⁾. Er zijn in Nederland vijf reguliere geneesmiddelen op basis van colchicine geregistreerd (najaar 2007). Deze middelen worden gebruikt voor de behandeling van acute jicht vanwege de pijnstillende en ontstekingsremmende werking (dosering voor volwassenen 2-3 maal daags 0,5 mg of een beginndosis van 1 mg gevolgd door 0,5 mg elke twee uur, met een maximum van 5 mg per dag)⁽²⁴⁾. Het gebruik van colchicine of colchicine bevattende kruidenpreparaten kan buikpijn, diarree en misselijkheid als bijwerking hebben. Bij langdurig gebruik kunnen vaat-, nier- en

leverschade, myopathie, beenmergdepressie, perifere neuropathie en haaruitval optreden⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Colchicine bevattende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor colchicine, voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij doeltreffende anticonceptiemaatregelen worden genomen en voor patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen of bloeddyscrasie⁽²⁴⁾. Ook wordt het gebruik van *Colchicum autumnale* en colchicine afgeraden tijdens de zwangerschap en tijdens lactatie vanwege de antimetabole werking van colchicine en omdat colchicine overgaat in de moedermelk^(16,24,56). Gelijktijdig gebruik van colchicine met andere geneesmiddelen kan nadelige gevolgen hebben. Zo zijn interacties van colchicine met statines en ciclosporin, met myopathie tot gevolg gerapporteerd⁽¹⁷⁾ en kunnen tolbutamide, cimetidine, erytromycine en claritromycine de toxiciteit van colchicine versterken⁽⁵⁶⁾.

Voor de zaden van *Colchicum autumnale* wordt een dodelijke dosis van 1,5-2 gram voor kinderen en 5 gram voor volwassenen vermeld. In de literatuur is beschreven dat inname van tien tot twaalf bloemen heeft geleid tot de dood⁽⁷²⁾. Voor colchicine zijn LD₅₀-waarden van 5,8 mg/kg lg oraal, 1,2 mg/kg lg s.c., 2,0 mg/kg lg i.p. en 1,7 mg/kg lg i.v. voor de muis⁽⁷³⁾, 6,1 mg/kg lg i.p. voor de rat⁽¹⁸⁾, en 0,25 mg/kg lg i.v. voor de kat gemeld⁽⁷³⁾. Voor de mens wordt vermeld dat verschijnselen van acute toxiciteit kunnen optreden bij colchicinedoseringen vanaf 0,1 mg/kg lg. De toedieningsroute is hierbij niet aangegeven⁽⁷³⁾. Rapportages over colchicinedoses met dodelijke gevolgen voor mensen variëren van 7 mg tot 200 mg⁽¹⁸⁾. Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat de letale dosis van colchicine sterk varieert (7-65 mg), maar voor volwassen ongeveer 20 mg is⁽⁵⁶⁾.

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele chronische toxiciteit/carcinogeniteit van (de alkaloiden uit) *Colchicum autumnale*. Colchicine is positief in testen voor gen- en chromosoommutaties in vitro en in vivo. Ook kan colchicine in vitro (0,006 µg/ml) en in vivo (1 mg/kg) wijzigingen in het aantal chromosomen per cel veroorzaken⁽⁷³⁾. Wat betreft reproductietoxiciteit hebben studies in ratten en muizen uitgewezen dat colchicine de zaadproductie negatief beïnvloedt en dat colchicine in muizen misvormingen, pre-implantatieverliezen en effecten op het embryo of de foetus veroorzaakt. Deze effecten werden waargenomen bij 0,25 mg/kg lg. Het is niet aangegeven of bij deze dosering ook maternale toxiciteit werd gezien⁽⁷³⁾. In Martindale wordt opgemerkt dat er in de kliniek geen duidelijke relatie is gevonden tussen het gebruik van colchicine en onvruchtbaarheid bij mannen en dat er geen afwijkingen zijn vastgesteld bij 130 nakomelingen van moeders die colchicine hadden gebruikt tijdens conceptie of zwangerschap¹⁷. De EMEA concludeert echter dat colchicine afwijkingen in het nageslacht en effecten op vruchtbaarheid kan veroorzaken en teratogene eigenschappen heeft⁽⁷³⁾. In het kader van classificatie en labelling is de stof colchicine gelabeld met de R-zin 26/28, dat wil zeggen 'zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond'.

Vergiftiging met *Colchicum autumnale* komt vaak voor door verwarring van de plant met daslook (*Allium ursinum*) dat wordt gebruikt in salades en soepen⁽¹⁷⁾. Daslook komt in vrijwel heel Europa voor, maar is in Nederland en België een wettelijk beschermde plant.

Vergiftigingen komen daarnaast vaak voor bij dieren en kunnen bij mensen ook optreden na inname van melk van geiten, schapen en koeien die *Colchicum autumnale* hebben gegeten⁽¹⁸⁾. Vergiftiging gaat in eerste instantie gepaard met buikpijn, braken en diarree, mogelijk met bloedingen. Dit kan leiden tot dehydratie, lage bloeddruk en shock. Daarnaast kunnen meervoudig orgaanfalen, beenmergdepressie, myopathie en ademhalingsproblemen optreden. Sterfte kan plaatsvinden door ademhalingsdepressie, cardiovasculaire collaps of sepsis door pancytopenie⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

5.3.5 *Genista tinctoria* (verfbrem)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Genista tinctoria*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Genista tinctoria*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Genista tinctoria* beschikbaar. Gezien de beschikbare informatie, is de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van *Genista tinctoria* in kruidenpreparaten vooral gebaseerd op gegevens over de werkzame stof cytisine.

Genista tinctoria bevat in alle delen van de struik 0,3-0,8 % alkaloiden. De belangrijkste alkaloiden wat betreft gehalte zijn cytisine (58 %), N-methylcytisine (22 %), anagyriene (14 %) en lupanine (5 %)⁽¹⁸⁾. Cytisine wordt na orale toediening goed opgenomen, absorpties van 42 % voor de muis en een biobeschikbaarheid van 34 % voor het konijn zijn vermeld⁽¹⁸⁾.

De werking van *Genista tinctoria* berust vooral op de alkaloid cytisine, die werkt als nicotineagonist. Daarnaast verhoogt cytisine de dopamine- en noradrenalineafgifte, en werkt de stof in proefdiermodellen als antidepressivum⁽⁷⁴⁾.

De bloemen en bladeren van *Genista tinctoria* worden gebruikt in kruidenpreparaten voor behandeling van aandoeningen aan de lever en longen, nierstenen, miltzwelling, fracturen, jicht, reuma en eczeem⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn *Genista tinctoria*-granules en *Genista tinctoria*-druppelvloeistof geregistreerd als homeopathische geneesmiddelen⁽²⁴⁾. In Oost-Europa is cytisine onder de naam Tabex op de markt gebracht als middel om te helpen bij het stoppen met roken⁽⁷⁵⁾. Het gebruik van cytisine in preparaten die claimen te helpen bij het stoppen met roken is veelvuldig onderzocht. De effectiviteit van deze preparaten is aangetoond en algemeen wordt aangenomen dat het gebruik van cytisine veilig is. De gerapporteerde bijwerkingen bij de aanbevolen dosering van 2-6 maal daags 1,5 mg zijn meestal mild en kortdurend⁽⁷⁵⁾. Bijwerkingen van het gebruik van cytisine zijn vergelijkbaar met de effecten van nicotine en bestaan voornamelijk uit maag- en darmklachten, verhoging van de bloeddruk en een versneld hartritme. Het gebruik van *Genista tinctoria* is gecontra-indiceerd bij mensen met een verhoogde bloeddruk⁽¹⁸⁾.

Er wordt gemeld dat de acute toxiciteit van *Genistae tinctoria* vooral bepaald wordt door cytisine⁽¹⁸⁾. Voor cytisine worden de volgende LD₅₀-waarden vermeld: voor de muis 13-101 mg/kg lg oraal, 1,7-3,1 mg/kg lg i.v., 9,4 mg/kg lg i.p. en 13 mg/kg lg s.c. en voor de rat 38 mg/kg lg oraal, 9 mg/kg lg i.v., en 11 mg/kg lg s.c.^(18,75). Hagers Handbuch vermeldt bij de LD₅₀-waarden dat de dieren zeer snel na toediening van cytisine sterven

(seconden tot minuten na toediening)⁽¹⁸⁾. Verder zijn er letale doses van 3 mg/kg lg s.c. bij de kat, 4 mg/kg lg s.c. bij de hond, 25 mg/kg lg s.c. bij de rat en 109 mg/kg lg s.c. bij de geit gerapporteerd. Voor paarden was 0,5 mg/kg lg *Genista tinctoria* zaad dodelijk⁽¹⁸⁾.

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit en chronische toxiciteit/carcinogeniteit van cytisine. Wat betreft reproductietoxiciteit is één artikel gevonden dat verwijst naar een Bulgaars onderzoek dat laat zien dat 4,5-45 mg/kg lg cytisine leidt tot een afname van het geboortegewicht (4,5-52 %) en een toename van sterfte bij kippenfoetussen (8-44 %). Ook wordt in deze studie beschreven dat cytisine het sluiten van buikwand en borstkas verstoort en wordt een dosisafhankelijke dystrofie van cellen in hart, lever, maag en milt vermeld. Bovengenoemd artikel vermeldt ook een studie in ratten waarbij toediening van 3-4 mg/kg lg cytisine aan zwangere ratten niet resulteerde in zichtbare afwijkingen aan skelet of ingewanden van de foetussen. Nadere informatie over deze studies is niet gevonden⁽⁷⁵⁾. In Hagers Handbuch wordt vermeld dat er aanwijzingen zijn dat cytisine embryotoxisch is bij kippen⁽¹⁸⁾. Het is niet duidelijk of deze vermelding gebaseerd is op de hierboven genoemde Bulgaarse studie. Er is geen informatie gevonden over mogelijke reproductietoxische effecten van cytisine in mensen. Van twee andere alkaloiden uit *Genista tinctoria*, anagryne en ammodendrine, wordt vermeld dat ze teratogene eigenschappen hebben in (proef)dieren⁽¹⁸⁾.

Studies met betrekking tot gevallen van overdosis en ernstige toxiciteit door cytisine of *Genista tinctoria* zijn schaars. Effecten van een overdosis ontstaan snel na inname en kunnen bestaan uit hevig braken, duizeligheid, zweetuitbraken, hypertensie, een versneld hartritme, verlammingen, convulsies en ademhalingsstoornissen. Daarnaast zou cytisine een hallucinerende werking hebben. Ernstige acute vergiftigingen met *Genista tinctoria* of cytisine kunnen letaal zijn door verlamming van de ademhalingsspieren^(18,29).

5.3.6 *Lobelia inflata* (lobeliakruid)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Lobelia inflata*. Er is geen WHO-, ESCOP- of Commissie E-monografie gewijd aan *Lobelia inflata*. In de diverse handboeken en monografieën is informatie over *Lobelia inflata* beschikbaar.

Lobelia inflata wordt ook wel 'Indian tobacco' genoemd en deze naam zou afgeleid kunnen zijn van de tabakachtige smaak van de bladeren ofwel van het feit dat de gedroogde bladeren van deze plant gerookt werden vanwege de stimulerende effecten op het centrale zenuwstelsel⁽⁷⁶⁾. *Lobelia inflata* bevat 0,2-0,6 % piperidine-alkaloiden (onder andere lobeline, lobelanine en lobelanidine) waarvan lobeline de meest voorkomende alkaloïde is^(17,19,29). Lobeline kan de bloed-hersenbarrière passeren⁽¹⁸⁾. Er zijn geen absorptiewaarden voor lobeline gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Lobeline heeft perifere en centrale effecten die vergelijkbaar zijn met nicotine en werd geclassificeerd als nicotineagonist. Door de afwezigheid van een structurele gelijkheid tussen nicotine en lobeline en de verschillen in gedrags- en neurologische effecten van

deze stoffen wordt echter aangegeven dat hun werkingsmechanismen mogelijk verschillen⁽⁷⁶⁾. Afhankelijk van de dosis kan lobeline het autonome zenuwstelsel stimuleren (bij lage concentraties) of onderdrukken (bij hoge concentraties).

Martindale geeft aan dat de bovengrondse delen van *Lobelia inflata* gebruikt werden bij luchtwegaandoeningen en om het stoppen met roken te vergemakkelijken. Verder wordt vermeld dat een injectie met lobeline hydrochloride werd gebruikt bij reanimatie van pasgeborenen⁽¹⁷⁾. Een andere bron vermeldt dat extracten van *Lobelia inflata* onder andere werden gebruikt als slijmoplossend middel, zweetmiddel, diureticum, stimulerend middel en om overdoses van narcotica te behandelen⁽⁷⁶⁾. Hagers Handbuch geeft aan dat in de volksgeneeskunde middelen op basis van *Lobelia inflata* worden gebruikt als braakmiddel, tegen astma, als stimulans voor de ademhaling, tegen spasmen, als spierontspanner, bij spierontsteking en bij reumatische klachten⁽¹⁸⁾. Homeopatische middelen op basis van *Lobelia inflata* worden gebruikt bij stoornissen in de ademhaling, dalingen in de bloeddruk, hooikoorts, astma en misselijkheid tijdens de zwangerschap⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn tien niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van *Lobelia inflata* geregistreerd (najaar 2007)⁽²⁴⁾. Deze middelen worden onder andere gebruikt bij allergische neusklachten zoals hooikoorts⁽²⁴⁾. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen op basis van *Lobelia inflata* geregistreerd in Nederland.

Over de acute toxiciteit van de actieve stoffen uit *Lobelia inflata* zijn geen kwantitatieve gegevens beschikbaar. Er is vermeld dat slechts 50 mg gedroogde plant of 1 ml *Lobelia inflata*-tinctuur schadelijke reacties zouden kunnen veroorzaken^(17,77). Lobeline was negatief in een genotoxiciteitstest met humane lymfoblasten. In combinatie met ethanol werd een toename in chromatidebreuken waargenomen⁽¹⁸⁾. Verder zijn er in de geraadpleegde bronnen geen reproductietoxiciteitstudies, mutageniteitsstudies en chronische toxiciteitstudies beschikbaar voor (de alkaloïden uit) *Lobelia inflata*.

Bijwerkingen van *Lobelia inflata* en lobeline kunnen misselijkheid, overgeven, hoesten, tremor en duizeligheid zijn⁽¹⁷⁾. Aangegeven wordt dat bij lage doseringen stimulatie van de ademhaling en verwijding van de bronchi kunnen optreden en bij hogere doseringen (overdoseringen) overmatige zweetproductie, bradycardie, remming van de ademhaling, daling van de bloeddruk, aritmieën en gedeeltelijke verlammingen. Uiteindelijk kan coma en sterfte plaatsvinden⁽¹⁷⁾. De exacte doseringen waarbij deze effecten optreden werden hier niet bij vermeld.

De FDA heeft in 1993 een document opgesteld over schadelijke effecten en ziektes ten gevolge van voedingssupplementen. Hierin wordt melding gemaakt van verschillende gevallen van schadelijke effecten die gerelateerd waren aan het gebruik van supplementen die *Lobelia* bevatten. Ook meldt de FDA dat *Lobelia* vanwege de gelijkenis met nicotine gevaarlijk kan zijn voor gevoelige bevolkingsgroepen zoals kinderen, zwangere vrouwen en hartpatiënten, maar dat *Lobelia* toch aangetroffen is in voedingssupplementen die verkocht worden voor kinderen, zwangere vrouwen en rokers⁽⁷⁷⁾.

In een review uit 1998 over de toxiciteit van *Lobelia inflata* wordt geconcludeerd dat er geen ernstigere effecten dan braken beschreven zijn in de literatuur van de afgelopen twee eeuwen en dat er voor toxiciteit van *Lobelia inflata* geen geloofwaardig bewijs te vinden is in de literatuur. De betrouwbaarheid van de feiten weergegeven in Martindale en door de FDA wordt in dit review in twijfel getrokken⁽⁷⁸⁾.

5.3.7 *Pausinystalia yohimbe* of *Corynanthe yohimbe* (geen Nederlandse naam)

De hier gegeven informatie over *Pausinystalia yohimbe* en de actieve stof yohimbine is overgenomen uit een eerdere door het RIVM uitgevoerde risicobeoordeling van yohimbe/yohimbine uit 2004⁽⁸⁾. Er is niet gezocht naar aanvullende informatie. De eerdere risicobeoordeling was gebaseerd op een (beperkte) search op internet en in de databases Medline en Toxline naar relevante informatie en een RIVM-rapport over smartshops en de daar verhandelde producten⁽⁷⁹⁾.

De bast van *Pausinystalia yohimbe* bevat 1-6 % indoolalkaloïden, waarvan (+)-yohimbine de belangrijkste is. Onder andere op basis van studies in humane vrijwilligers kan worden gesteld dat oraal toegediende yohimbine snel en volledig geabsorbeerd wordt. Yohimbine wordt snel gemetaboliseerd in de lever waardoor de biobeschikbaarheid gering is. Plasma halfwaardetijden en werkingsduur zijn kort, hoewel er aanwijzingen zijn dat er naast een snelle uitscheidingsfase ook een langzamere uitscheidingsfase is met een halfwaardetijd van dertien uur. Als lipofiele stof bereikt yohimbine snel het centrale zenuwstelsel.

De werking van yohimbebast of -extract wordt voornamelijk veroorzaakt door yohimbine. Yohimbine is een competitieve antagonist voor de α_2 -adrenerge receptor. Blokkade van presynaptische α_2 -receptoren resulteert in afgifte van noradrenaline uit de sympatische zenuwuiteinden. Als gevolg hiervan zal de bloeddruk en de hartslagfrequentie stijgen. Er wordt echter ook melding gemaakt van een vasodilaterend en bloeddrukverlagend effect van yohimbine. Yohimbine werkt antidiuretisch door verhoging van de vasopressineafgifte uit de neurohypofyse. Yohimbine kan ook interactie aangaan met α_1 -adrenerge receptoren, en bij hoge concentraties met serotonine- en dopaminereceptoren.

Aan preparaten op basis van *Pausinystalia yohimbe* worden de volgende eigenschappen toegeschreven: verbetert sexueel functioneren, vermindert angst en depressies, voorkomt hartaanvallen, helpt bij spieropbouw en verhoogt mentale activiteit. Zowel (extracten van) *Pausinystalia yohimbe*-bast als yohimbine worden toegepast in kruidenpreparaten/voedingssupplementen die claimen te werken als potentieverhogend en spierversterkend middel, als afrodisiacum en als afslankmiddel. Voor humaan gebruik wordt yohimbine als tablet (enkel ingrediënt of in combinatie met andere ingrediënten) met name toegepast voor de behandeling van impotentie. Als medicijn wordt yohimbine tevens gebruikt voor toename van de perifere bloedtoevoer en voor pupilverwijding in het oog. Daarnaast wordt yohimbine als straatdrug (poeder) gebruikt als mild hallucinogeen en als een afrodisiacum. Als veterinaire middel wordt yohimbine gebruikt als antagonist voor xylazine-geïnduceerde anaesthesie in dieren, inclusief herten, ossen, honden, katten en paarden.

Bij mensen zijn tal van ongewenste klinische effecten beschreven na inname van yohimbine. Een overzicht: cardiovasculaire effecten, inclusief toename in hartslag en bloeddruk, bronchospasmen en toename van mucus secretie, misselijkheid en braken, anorexie, diarree, dysuria, frequent urineren, progressief nierfalen, pijn in rug en genitaliën, lupusachtig syndroom en effecten op het centrale zenuwstelsel zoals opwinding, zweten, blozen, tremor, angst, hallucinaties en manische reacties, hoofdpijn, geïrriteerdheid, nervositeit, duizeligheid en slapeloosheid. Bij diabetici die werden behandeld voor impotentie werd tijdelijke verlamming van de benen en voeten gerapporteerd. Mensen met slechte conditie, nierziekte, leverziekte, angina pectoris, depressie, psychische ziekten, hartfalen, hoge bloeddruk, glaucoom of historie van maag- of darmzweren moeten preparaten met yohimbine vermijden. Op bijsluiters wordt veelal als contra-indicatie vermeld dat yohimbine niet moet worden gebruikt door vrouwen en kinderen, hoewel er ook yohimbine bevattende middelen zijn die zowel voor mannen als vrouwen aanbevolen worden.

Yohimbine kan de effecten van clonidine en vergelijkbare medicijnen tegen hoge bloeddruk tegenwerken. Yohimbine is tevens een MAO-remmer, en heeft de potentie interactie aan te gaan met stimulantia zoals fenylefrine en fenypropolamine. Yohimbine kan gevaarlijk zijn wanneer het in combinatie wordt gebruikt met (tricyclische) antidepressiva en phenothiazines, sedativa, antihistaminica, cafeïne of amfetamines. Yohimbine moet niet tesamen worden gebruikt met tyramine bevattende voedingsmiddelen zoals kaas, chocolade, bier en noten.

Voor yohimbine worden voor de muis de volgende LD₅₀-waarden vermeld: 43 mg/kg lg oraal en 20 mg/kg lg s.c. Ten tijde van de voorgaande beoordeling waren geen diertoxiciteitstudies beschikbaar en gegevens naar effecten op de langere termijn ontbraken volledig. Wel waren een aantal klinische studies beschikbaar waarin in beperkte mate naar de schadelijke effecten van behandeling met yohimbine werd gekeken. In een studie met gezonde vrijwilligers resulteerde eenmalige inname van 15-20 mg yohimbine in verhoogde bloeddruk en angstgevoelens. Bij patiënten die tricyclische antidepressiva innamen, trad hypertensie reeds op bij 4 mg per dag, en kwam de toxiciteit van yohimbine in combinatie met andere geneesmiddelen, zoals phenothiazines, eerder tot expressie. In gezonde jonge mannen resulteerde inname van 20 of 40 mg yohimbine in dosisafhankelijke toename van bloeddruk, hartslag en plasma noradrenaline. In patiënten met bipolaire depressie kan 10 mg yohimbine manische symptomen veroorzaken. In gezonde mensen kan deze dosering angst veroorzaken. Vijf mg yohimbine veroorzaakte verhoging van bloeddruk, hartslag en plasmanoradrenalinegehalten in patiënten met autonome dysfunctie. Inname van 20 mg (4 maal 5 mg) yohimbine resulteerde in 37 van de 68 patiënten met agorafobie in paniekaanvallen, samengaan met verhoogde plasmawaarden MHPG (noradrenaline metaboliet 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol), cortisol en verhoging van systolische bloeddruk en hartslag.

5.3.8 *Rauwolfia serpentina* (rauwolfia)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Rauwolfia serpentina*. Er is een WHO-monografie gewijd aan *Radix Rauwolfia*, de gedroogde wortel van *Rauwolfia*

serpentina⁽⁸⁰⁾. Er is geen ESCOP-monografie gewijd aan *Rauwolfia serpentina*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Rauwolfia serpentina* beschikbaar.

De wortels, de stengel en de bladeren van *Rauwolfia serpentina* bevatten alkaloïden, maar het gehalte in de bovengrondse delen is lager dan in de wortels⁽¹⁸⁾. In kruidenpreparaten en in de homeopathie worden de wortels van *Rauwolfia serpentina* gebruikt. Deze bevatten 1-2 % alkaloïden, waarvan 0,14 % reserpine. Dit is een yohimbealkaloïde en wordt gezien als de belangrijkste werkzame stof⁽¹⁸⁾. Reserpine wordt goed opgenomen uit het maagdarmsstelsel met een biobeschikbaarheid van 50-70 % in mensen⁽⁸¹⁾. Na absorptie uit het maagdarmsstelsel concentreren de alkaloïden in weefsel met een hoog vetgehalte. Reserpine kan de bloed-hersenbarrière en de placenta passeren en kan overgaan in de moedermelk^(18,80).

Reserpine bindt aan de opslagblaasjes van catecholamines en serotonine waardoor deze uit de zenuwcel lekken. Dit leidt tot uitputting van de voorraden van catecholamines en serotonine en resulteert bij aanhoudende aanwezigheid van reserpine na ongeveer drie weken in bloeddrukverlaging, vertraging van het hartritme en onderdrukking van het centrale zenuwstelsel⁽⁸¹⁾.

Informatie in handboeken en op internet geeft het gebruik van de wortels van *Rauwolfia serpentina* in kruidenpreparaten voor de behandeling van milde essentiële hypertensie, slapeloosheid, angst en spanningen aan^(17-18,80). In India werd de wortel van *Rauwolfia serpentina* gebruikt als tegengif bij beten van slangen, reptielen, schorpioenen, en giftige insecten en bij cholera en dysenterie⁽¹⁸⁾. In Nederland is *Rauwolfia serpentina* geregistreerd als homeopathisch middel⁽²⁴⁾, maar er is geen informatie gevonden over de beoogde werking. In Nederland zijn geen geregistreerde reguliere geneesmiddelen die *Rauwolfia serpentina* of reserpine bevatten. In het buitenland wordt reserpine gebruikt als geneesmiddel voor de behandeling van hypertensie (doses maximaal 0,5 mg per dag) en chronische psychoses (doses tot 4 mg per dag)¹⁷⁻¹⁸. Voor de behandeling van milde essentiële hypertensie met *Radix rauwolfia* (poeder) wordt een startdosering aangegeven van dagelijks 200 mg gedurende 1-3 weken en een onderhoudsdosering van dagelijks 50-300 mg⁽⁸⁰⁾.

Als bijwerkingen van het gebruik van *Rauwolfia serpentina* en reserpine worden onder andere een verstopte neus, hoofdpijn, potentiële stoornissen, diarree, misselijkheid, anorexia, buikkrampen, maagzweren, depressiviteit, duizeligheid, nachtmerries, lethargie, doofheid, opticus atrofie en een verminderd reactievermogen gemeld^(17,80). Ook kunnen overgevoeligheidsreacties optreden⁽⁸⁰⁾. Vermindering van het reactievermogen wordt versterkt door alcohol⁽¹⁶⁾. Gezien de werking en mogelijke bijwerkingen van *Rauwolfia serpentina* en reserpine is het gecontra-indiceerd bij mensen met hartaandoeningen, depressie of (een verhoogde kans op) maagzweren en bij mensen met de ziekte van Parkinson of epilepsie^(17-18,80). Het gebruik van *Rauwolfia serpentina* is ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding⁽¹⁸⁾.

Interacties van reserpine met een groot aantal geneesmiddelen zijn gerapporteerd. Het versterkt de werking van antihypertensiva, neuroleptica en barbituraten. Gelijktijdig gebruik met MAO-remmers of sympathicomimetica (bijvoorbeeld aanwezig in middelen tegen hoest en verkoudheid en in middelen voor het onderdrukken van de eetlust) kan leiden tot een sterke verhoging van de bloeddruk⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. In combinatie met digitalis of quinidine kan reserpine hartritmestoornissen veroorzaken⁽¹⁷⁾ en het dempende effect op het centrale zenuwstelsel door bijvoorbeeld alcohol of antihistaminica wordt versterkt door reserpine⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Ten slotte wordt ook het gebruik van reserpine in combinatie met bètablokkers, selectieve serotonine heropname remmers (antidepressiva) en levodopa afgeraden⁽¹⁷⁾.

Over de acute toxiciteit van reserpine zijn beperkte gegevens beschikbaar. De vermelde LD₅₀-waarden van reserpine voor de muis zijn 500 mg/kg lg oraal, 70 mg/kg lg i.p., 28,5 mg/kg lg s.c. en 21 mg/kg lg i.v.. Voor de rat wordt een i.v. LD₅₀-waarde van 16-18 mg/kg lg gegeven en voor de hond een i.v. LD₅₀-waarde van 0,5 mg/kg lg. Vermeld wordt dat apen eenmalige orale doses van 400 mg/kg lg overleefd hebben. Er zijn geen LD₅₀-waarden voor *Rauwolfia serpentina* voorhanden, wel wordt voor de muis 5 % sterfte vermeld bij een orale dosering van 10 g/kg lg poeder van de wortel van *Rauwolfia serpentina*⁽¹⁸⁾. Er zijn aanwijzingen dat *Rauwolfia serpentina* carcinogeen is in proefdieren en in mensen borstkanker kan veroorzaken. Echter, de resultaten van verschillende studies naar een mogelijke relatie tussen reserpinegebruik en borstkanker bij mensen zijn niet eenduidig en door de IARC is reserpine geclassificeerd als categorie 3-carcinogeen (niet te classificeren wat betreft carcinogeniteit in mensen)⁽⁸²⁾. Er zijn aanwijzingen dat reserpine reproductietoxisch is. Gemeld wordt dat reserpine in proefdieren schadelijke effecten heeft op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten (doses 0,05-0,2 mg/kg lg/dag)⁽⁸³⁾ en in vitro de fertiliteit van humaan sperma kan verminderen⁽⁸⁴⁾. Reserpine veroorzaakte teratogene effecten in ratten na parenterale toediening van 2 mg/kg lg. In cavia's veroorzaakt reserpine embryonale sterfte na dagelijkse toediening van 0,5 mg (route niet aangegeven)⁽⁸⁰⁾. Er zijn geen data beschikbaar van gecontroleerde studies in mensen. In een onderzoek bij vrouwen die op enig moment tijdens de zwangerschap reserpine gebruikten, werd geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen gezien. Bij gebruik van reserpine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap werd een 8 % verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen gevonden. De dosering van reserpine werd hier niet bij vermeld⁽⁸¹⁾.

De meest voorkomende symptomen bij vergiftiging met *Rauwolfia serpentina* zijn lethargie en verdoving. Daarnaast kunnen bradycardie, ernstige depressie, coma, convulsies, onderdrukking van de ademhaling en hypothermie optreden. De werking van *Rauwolfia serpentina* is zeer langdurig waarbij sommige effecten dagen tot weken kunnen aanhouden⁽¹⁸⁾. De bewustzijnsdaling, vertraagde ademhaling en veranderingen in hartritme en bloeddruk kunnen leiden tot een hartstilstand en shock⁽¹⁷⁾.

5.3.9 *Sarothamnus scoparius* of *Cystisus scoparius* (bremkruid)

Bij het NVIC werd in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld één informatieverzoek per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Sarothamnus scoparius*. Het is niet bekend of er in deze gevallen klachten waargenomen waren. Er is geen WHO- of

ESCAP-monografie gewijd aan *Sarothamnus scoparius*. In de diverse handboeken en monografieën is informatie over *Sarothamnus scoparius* beschikbaar.

Sarothamnus scoparius bevat 0,5-1,6 % alkaloïden waarvan sparteïne de meest voorkomende component is in de groene delen van de plant (50-98 %) en lupanine in de zaden (40-60 %). Overige alkaloïden komen in veel kleinere hoeveelheden voor (< 2 % van het totaal aan alkaloïden). Er is geen informatie gevonden over het gehalte lupanine in de groene delen van de plant. De bloemen en wortels van *Sarothamnus scoparius* bevatten respectievelijk slechts 0,004 % en 0,002 % alkaloïden. Naast alkaloïden bevat *Sarothamnus scoparius* ook het sympathicomimeticum tyramine, dat vooral in de bloemen voorkomt (0,13-> 2 %)⁽¹⁸⁾. Na orale toediening van sparteïne aan de rat wordt ongeveer 70 % geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, waarvan ongeveer 50 % aan plasma-eiwitten wordt gebonden. Van tyramine wordt vermeld dat het goed geabsorbeerd wordt⁽¹⁸⁾. Overige informatie over de opname van (stoffen uit) *Sarothamnus scoparius* is niet gevonden. Door genetische verschillen in de cytochroom P450-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van sparteïne is de toxiciteit van sparteïne in een deel van de bevolking sterker⁽¹⁸⁾.

Zowel de werking als de toxische effecten van *Sarothamnus scoparius* worden toegeschreven aan sparteïne en tyramine. Aangezien er geen toepassing gevonden is voor de zaden, wordt aangenomen dat lupanine een minder belangrijke rol speelt voor de risicobeoordeling van *Sarothamnus scoparius*. Sparteïne blokkeert natriumkanalen en heeft curareachtige effecten op skeletspieren en een nicotineachtige werking op zenuwcellen. Sparteïne heeft een antiarrhythmische werking op het hart en een vaatvernauwende werking. Tyramine is een sympathicomimeticum dat vasoconstrictie veroorzaakt door het stimuleren van (nor)adrenalineafgifte. Tyramine verhoogt de bloeddruk en hartslagfrequentie en kan hartritmestoornissen, hoofdpijn en slaapstoornissen veroorzaken^(18,29).

De Commissie E-monografie vermeldt het gebruik van het bovengrondse deel van *Sarothamnus scoparius* bij functionele hartstoornissen en vaataandoeningen. Hierbij wordt aangegeven dat het tyraminegehalte in combinatie met toediening van MAO-remmers tot een bloeddrukcrisis kan leiden⁽¹⁶⁾. In de volksgeneeskunde wordt het kruid, zowel de bovengrondse als de ondergrondse delen, daarnaast onder andere gebruikt bij vochtretentie, bloedingen, lage bloeddruk, nerveuze hartklachten, reuma, jicht, nierstenen en leveraandoeningen. In Nederland is *Sarothamnus scoparius* geregistreerd als homeopathisch middel, maar niet als regulier geneesmiddel⁽²⁴⁾. Er is geen informatie gevonden over de beoogde werking van de homeopathische middelen die *Sarothamnus scoparius* bevatten. *Sarothamnus scoparius* wordt door de Council of Europe vermeld als natuurlijke smaakstof⁽¹⁸⁾. In Frankrijk en Duitsland worden de bladeren en knoppen van *Sarothamnus scoparius* verwerkt in salades⁽¹⁸⁾. Martindale geeft aan dat sparteïne gebruikt werd als geneesmiddel voor hartritmestoornissen, maar vermeldt hierbij geen dosering⁽¹⁷⁾. Hagers Handbuch geeft aan dat de therapeutische dosis van sparteïne 4 mg/kg lg is, maar geeft geen verdere specificaties⁽¹⁸⁾. *Sarothamnus scoparius* en sparteïne hebben oxytocische en vaatvernauwende eigenschappen, en het gebruik ervan moet vermeden

worden tijdens de zwangerschap en door mensen met een verhoogde bloeddruk of met een partiële atrioventriculaire blokkade⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Gegevens over de toxiciteit van *Sarothamnus scoparius* zijn beperkt. De volgende LD₅₀-waarden zijn gerapporteerd voor sparteïne⁽¹⁸⁾: 180-510 mg/kg lg oraal, 55-67 mg/kg lg i.p. en 17-20 mg/kg lg i.v. voor de muis. Als LD_{min}-waarden zijn voor sparteïne 450 mg/kg lg oraal en 20-30 mg/kg lg i.v. voor het konijn, 23-30 mg/kg lg i.p. voor de cavia en 45-50 mg/kg lg i.p. voor de rat vermeld. Aangegeven is dat een therapeutische dosis van sparteïnesulfaat van maximaal 4 mg/kg lg gebruikt wordt en dat pas bij doses van 40 en 90 mg/kg lg respectievelijk ademhalingsverlamming en hartstilstand optreden bij mensen⁽¹⁸⁾. Elders wordt echter voor volwassenen vermeld dat vergiftigingsverschijnselen optreden bij een eenmalige dosis van 300 mg sparteïne⁽²⁹⁾ (overeenkomend met ± 4 mg/kg lg sparteïne of, aangenomen dat sparteïne en sparteïnesulfaat een vergelijkbare toxiciteit hebben, ± 8 mg/kg lg sparteïnesulfaat). Een eenmalige dosis van 413 mg sparteïne was dodelijk voor een kind van 2,5 jaar oud⁽²⁹⁾. LD₅₀-waarden voor tyramine zijn niet gevonden. In het kader van classificatie en labelling is sparteïne gelabeld met de R-zinnen 20, 21 en 22 ('schadelijk bij inademing, bij contact via de huid en bij blootstelling via de mond'). In de geraadpleegde bronnen is geen informatie gevonden over mogelijke chronische toxiciteit en mutagene of carcinogene eigenschappen van (stoffen in) *Sarothamnus scoparius*.

De eerste verschijnselen van vergiftiging met sparteïne, die bij volwassenen kunnen optreden bij doseringen vanaf ongeveer 300 mg, zijn hoofdpijn, hartkloppingen, een prikkelend gevoel en spierzwakte in de extremiteiten, zweetuitbraken, slaperigheid, pupilverwijding, duizeligheid en verlamming van de oogspieren⁽¹⁸⁾. *Sarothamnus scoparius* heeft daarnaast invloed op de maagdarmpéristaltiek waardoor inname braken en diarree tot gevolg kan hebben. Sparteïne kan het hartritme verstoren. Bij vergiftiging met sparteïne treedt een sterke daling op van de bloeddruk en verlamming van het autonome zenuwstelsel. Vergiftiging met *Sarothamnus scoparius* of sparteïne kan dodelijk zijn door het optreden van een ademhalingsstilstand⁽²⁹⁾.

5.3.10 *Solanum dulcamara* (bitterzoet)

Bij het NVIC werden in de afgelopen jaren (2000-2006) gemiddeld drie informatieverzoeken per jaar ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Solanum dulcamara*. Het is niet bekend of er in deze gevallen klachten waargenomen waren. In de literatuur zijn meerdere ernstige vergiftigingen door *Solanum dulcamara* beschreven, vooral bij kinderen⁽⁸⁵⁾. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Solanum dulcamara*. In de diverse handboeken en monografieën is informatie over *Solanum dulcamara* beschikbaar. Gezien de beschikbare informatie is de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van *Solanum dulcamara* in kruidenpreparaten vooral gebaseerd op gegevens over de werkzame stof solanine.

Solanum dulcamara behoort tot de familie van de nachtschaden. De plant bevat solanineachtige alkaloïden. Dit is een mengsel van glycosiden van de steroid alkaloïde solanidine met als belangrijkste bestanddeel alfa-solanine⁽⁸⁶⁾. Alle delen van de plant zijn giftig door de aanwezigheid van solanineachtige alkaloïden, maar zijn dat niet in gelijke

mate⁽¹⁷⁾. De onrijpe, groene bessen zijn het meest giftig, gevolgd door achtereenvolgens de bladeren, de stengels en de rijpe, rode bessen⁽²⁹⁾. De bovengrondse delen van *Solanum dulcamara* bevatten 0,3-3,0 % alkaloiden en de wortels ongeveer 1,4 %⁽¹⁸⁾. In het volgroeide maar nog onrijpe stadium van de bes kan het totale alkaloidgehalte 0,33-0,66 % (drooggewicht) bedragen⁽²⁹⁾. Bij het rijpen van de bessen worden de solaninealkaloiden gemetaboliseerd tot stikstofvrije verbindingen zodat de rijpe bessen enkel nog nauwelijks giftige saponinen bevatten⁽¹⁸⁾. De gedroogde stam en takken van *Solanum dulcamara* bevatten 0,07-0,4 % alkaloiden⁽¹⁸⁾. Er zijn geen absorptiewaarden voor solanine gevonden in de geraadpleegde bronnen. Er wordt vermeld dat solanine slecht wordt opgenomen uit het maagdarmsstelsel, maar verdere specificaties worden niet gegeven^(18,86). Bij hoge doseringen beschadigt solanine echter het darmslijmvlies waardoor de opname verhoogd kan worden⁽¹⁸⁾. Eén studie vermeldt dat alfa-solanine in mensen een halfwaardetijd heeft van 21 uur waardoor bij dagelijks gebruik accumulatie in het lichaam kan plaatsvinden⁽⁸⁷⁾.

De solanineachtige alkaloiden in *Solanum dulcamara* kunnen celmembranen beschadigen en acetylcholinesterase remmen, waardoor de afbraak van de neurotransmitter acetylcholine geremd wordt. Dit heeft eerst een stimulerende en later een verlamrende werking op het centrale zenuwstelsel tot gevolg en kan anticholinerge symptomen zoals pupilverwijding veroorzaken. Daarnaast werkt solanine irriterend op de huid en heeft het schadelijke effecten op het maagdarmsstelsel⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾.

De gedroogde stam en takken van *Solanum dulcamara* werden vroeger gebruikt om thee van te maken als middel tegen chronische reuma. *Solanum dulcamara* wordt gebruikt ter ondersteuning van behandeling voor chronisch eczeem en heeft een bloedstelpende, antimicrobiële en ontstekingswerende werking⁽¹⁶⁾. De Commissie E geeft aan dat contra-indicaties, bijwerkingen en interacties met andere medicijnen voor *Solanum dulcamara* onbekend zijn⁽¹⁶⁾. In Nederland zijn geen homeopathische en geen reguliere geneesmiddelen op basis van *Solanum dulcamara* geregistreerd⁽²⁴⁾. Er zijn wel twee niet-receptplichtige homeopathische geneesmiddelen op basis van *Solanum nigrum* geregistreerd, maar hierbij is niet aangegeven waarvoor deze middelen gebruikt worden⁽²⁴⁾.

Hagers Handbuch vermeldt de volgende LD₅₀-waarden voor solanine: 32-42 mg/kg lg i.p. voor de muis, 67-75 mg/kg lg i.p. voor de rat en 590 mg/kg lg oraal voor de rat. Een dosis van 1 gram/kg lg oraal was niet toxisch voor de muis. Verder wordt vermeld dat voor mensen orale inname van een mengsel van steroïde alkaloid glycosiden in een dosering van > 2-5 mg/kg lg toxisch kan zijn en in een dosering van > 3-6 mg/kg lg dodelijk⁽¹⁸⁾. Aangegeven wordt dat kinderen mogelijk gevoeliger zijn voor solanine dan volwassenen⁽⁹⁰⁾. Een andere bron vermeldt dat voor volwassenen 20-30 mg solanine als toxische dosis wordt beschouwd en 400-500 mg solanine als letale dosis⁽⁹¹⁾. Bij een aangenomen lichaamsgewicht van 70 kg komt dit overeen met een toxische dosis solanine vanaf ongeveer 0,3 mg/kg lg en een letale dosis vanaf ongeveer 6 mg/kg lg. Als men uitgaat van onrijpe bessen met een gewicht van 0,4 g per bes en een solaninegehalte van 0,5 % zouden op basis van bovengenoemde doses na ingestie van circa tien bessen

vergiftigingsverschijnselen op kunnen treden en na ingestie van circa tweehonderd bessen letaliteit. Er is echter ook een bron die, zonder verdere specificaties, als dodelijke dosis voor mensen tien bessen aangeeft⁽²⁹⁾. Daarnaast is het mogelijk dat de toxiciteit niet evenredig toeneemt met het aantal bessen dat wordt ingenomen, omdat bij hogere doses solanine het darmslijmvlies kan beschadigen, waardoor de opname van solanine verhoogd wordt. Over de gedroogde stengel en takken van *Solanum dulcamara* wordt vermeld dat, gezien het lage gehalte aan steroïde alkaloïde glycosiden en de geringe absorptie, de kans op vergiftiging bij eerder genoemde toepassingen klein is. Een berekende toxische orale dosis van minstens 25 gram wordt aangegeven⁽¹⁸⁾.

Er zijn beperkte en niet-eenduidige gegevens beschikbaar over eventuele reproductietoxiciteit van (de alkaloïden uit) *Solanum dulcamara*. De meeste studies vonden geen duidelijke aanwijzingen voor reproductietoxiciteit⁽⁸⁶⁾. Ook zijn er geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen dat solanine of *Solanum dulcamara* mutageen of carcinogeen zijn.

Bij vergiftiging na orale inname van *Solanum dulcamara* is een branderig gevoel in de mond en roodkleuring van de slijmvliezen en het gezicht waar te nemen. Misselijkheid, overgeven en hevige, soms pijnlijke, diarree kunnen optreden. Er kunnen bewustzijnsstoornissen optreden zoals duizeligheid, pleinvrees en andere angststoornissen. Verder kunnen ademnood, tachycardie, verwijde pupillen, daling van de lichaamstemperatuur en irritaties en ontstekingen aan de nieren optreden. De ademhaling kan verminderen en uitvallen wat kan leiden tot coma en de dood⁽²⁹⁾.

5.3.11 *Strychnos nux-vomica* (braaknootboom)

Bij het NVIC werd in de periode 2000-2006 één informatieverzoek (in 2002) ontvangen betreffende blootstelling aan *Strychnos nux-vomica*. Dit betrof inname van 40-50 tabletten nux vomica van VSM. Het is niet bekend of deze persoon symptomen ontwikkelde. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Strychnos nux-vomica*. In de diverse handboeken en monografieën is informatie over *Strychnos nux-vomica* beschikbaar. Gezien de beschikbare informatie, is de beoordeling van de mogelijke risico's van het gebruik van *Strychnos nux-vomica* in kruidenpreparaten vooral gebaseerd op gegevens met betrekking tot de gedroogde zaden en de werkzame stof strychnine.

Alle delen van *Strychnos nux-vomica* bevatten alkaloïden, in percentages variërend tussen de 0,3 en 10 % afhankelijk van het deel van de boom. Strychnine en de verwante, maar veel minder potente, alkaloïde brucine vormen het grootste deel van de alkaloïden in *Strychnos nux-vomica*. De gedroogde zaden van *Strychnos nux-vomica* (aangeduid als *Nux-vomica*), die worden gebruikt in de kruidengeneeskunde en homeopathie, bevatten 1-2 % strychnine⁽¹⁸⁾. Er wordt vermeld dat strychnine na orale inname snel en vrijwel volledig wordt opgenomen uit het maagdarmkanaal, wat wordt onderbouwd met een case-report van een man die strychninenitraat had ingenomen^(18,92). Langdurig gebruik van strychnine kan tot accumulatie leiden, in het bijzonder bij mensen met een verminderde leverfunctie⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

De informatie over *Strychnos nux-vomica* in handboeken en op internet betreft vooral de werking en effecten van de actieve component strychnine. Strychnine is een specifieke competitieve antagonist voor glycine. Het stimuleert het centrale zenuwstelsel door onderdrukking van de signaaloverdracht naar remmende zenuwcellen door glycine, resulterend in krampaanvallen⁽¹⁸⁾.

In Nederland zijn 38 homeopathische geneesmiddelen op basis van *Nux-vomica* geregistreerd⁽²⁴⁾. Deze worden gebruikt bij reisziekte, misselijkheid, maagproblemen en overspannenheid door stress⁽²⁴⁾. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen op basis van (de actieve stoffen uit) *Strychnos nux-vomica* in Nederland geregistreerd (najaar 2007). Een monografie van de Commissie E vermeldt het gebruik van de gedroogde zaden van *Strychnos nux-vomica* in kruidenpreparaten die claimen te werken bij onder andere maag- en darmaandoeningen, hartklachten, zenuwaandoeningen, migraine en depressie⁽¹⁶⁾. Hierbij wordt gemeld dat de effectiviteit van de meeste geclaimde werkingen niet is bewezen en dat, mede door de risico's die het gebruik van *Nux vomica* met zich meebrengt, het gebruik van *Nux vomica* niet te rechtvaardigen is. In India wordt *Nux vomica* toegepast in de volksgeneeskunde bij onder andere koorts, bloedarmoede, letsels van skeletspieren en verlamming van ledematen¹⁸. Hagers Handbuch vermeldt gebruik van maximaal 0,1 gram *Nux vomica* per dosis en maximaal 0,2 gram per dag. Als bijwerkingen worden verhoogde maagzuursecretie en verhoogde reactie op sensorische prikkels vermeld. Het gebruik van *Nux vomica* is gecontra-indiceerd bij mensen met ernstige leverfunctiestoornissen⁽¹⁸⁾.

Voor strychnine worden de volgende LD₅₀-waarden vermeld: 5,0-16,2 mg/kg lg oraal, 2,5 mg/kg lg i.p., 1,2 mg/kg lg s.c. en 0,96 mg/kg lg i.v. voor de rat, 2 mg/kg lg oraal, 0,98 mg/kg lg i.p., 0,47 mg/kg lg s.c. en 0,75 mg/kg lg i.v. voor de muis en 2,0-3,9 mg/kg lg oraal voor de hond. Bij mensen zijn letale orale doses strychnine gerapporteerd van 30-120 mg voor volwassenen en 1-4 mg voor kinderen^(18,93). Echter, mensen hebben ook doses tot 3,75 g overleefd⁽¹⁸⁾. De letale dosis van *Nux vomica* wordt geschat op 0,75-3 gram⁽¹⁸⁾. In het kader van classificatie en labelling is de stof strychnine gelabeld met de R-zin 27/28 ('zeer vergiftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond'). Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit en carcinogeniteit van strychnine. Wel beschrijven twee studies embryotoxische effecten van strychnine tijdens de neurulatie in rattenembryo's en zebravisembryo's⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾.

De eerste verschijnselen bij acute vergiftiging die binnen vijftien tot dertig minuten na inname van strychnine kunnen optreden zijn onrust, angst, versterkte zintuiglijke waarneming, evenwichtsstoornissen, pijnlijke spierstijfheid en spierkrampen. Daarna kunnen ernstige aanvallen van spierspasmen optreden, veroorzaakt door kleine sensorische stimuli. Deze aanvallen kunnen dertig seconden tot enkele minuten duren. Daarnaast kunnen symptomen optreden zoals hoge koorts, acidose, rhabdomyolyse, hyperkalemie, dehydratie, bewusteloosheid, leverschade en nierfalen. Meer dan drie tot vijf aanvallen worden zelden overleefd. Sterfte treedt op door verstikking, ademhalingsstilstand of hartstilstand⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Bij chronisch gebruik van lage doseringen strychnine kunnen

spierkrampen en aanvallen van spierspasmen optreden door accumulatie van strychnine in het lichaam, in het bijzonder bij mensen met een verminderde leverfunctie⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

5.4 Beoordeling

5.4.1 Beoordeling overige (niet-tropane) alkaloiden

Voor de verschillende niet-tropane alkaloiden aanwezig in de kruiden/schimmel in categorie 3 is geen algemeen werkingsmechanisme aan te geven. Ze beïnvloeden namelijk via uiteenlopende mechanismen de werking van ionkanalen of neurotransmitters. Uitzondering hierop is colchicine (uit *Colchicum autumnale*), dat de functie van microtubuli verstoort, met als gevolg dat belangrijke processen, waaronder celdeling, niet goed verlopen. De andere alkaloiden hebben vooral cardiotoxische en neurotoxische effecten.

Uit de individuele beoordelingen (zie ook paragraaf 5.4.2) blijkt dat de toxiciteit van de kruiden/schimmel in categorie 3 in alle gevallen toegeschreven kon worden aan de daarin aanwezige niet-tropane alkaloiden. Echter, net als het werkingsmechanisme, verschilt ook de toxiciteit van de verschillende niet-tropane alkaloiden soms aanzienlijk. Dit, plus het feit dat er meer dan drieduizend verschillende tropane en niet-tropane alkaloiden zijn geïdentificeerd in meer dan vierduizend plantensoorten⁽⁹⁶⁾, maakt dat het niet mogelijk is een algemene uitspraak te doen over de wenselijkheid/onwenselijkheid van de aanwezigheid van niet-tropane alkaloiden in kruidenpreparaten.

5.4.2 Beoordeling kruiden die overige (niet-tropane) alkaloiden bevatten

5.4.2.1 *Aconitum napellus* (monnikskap of duivelskruid)

Aconitum napellus bevat in de gehele plant, in het bijzonder in de wortels en zaden, alkaloiden genaamd aconitines (waaronder aconitine, mesaconitine, jesaconitine en hypaconitine) in variabele gehalten. De werking en toxiciteit van *Aconitum napellus* worden vooral toegeschreven aan aconitine. Aconitine beïnvloedt de doorlaatbaarheid van de celmembraan voor natrium- en kaliumionen, uiteindelijk resulterend in parasympatische en muscarine activatie van (hart)spiercellen en zenuwcellen. Behalve over de acute toxiciteit van aconitine, dat zowel na orale inname als na inademing zeer vergiftig is, zijn verder nauwelijks concrete gegevens over de toxiciteit van (de alkaloiden uit) *Aconitum napellus* beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Wel zijn diverse gevallen van vergiftiging met *Aconitum napellus* beschreven, in een aantal gevallen met dodelijke afloop als gevolg van hartstilstand of verlamming van het ademhalingscentrum. Vergiftigingen met *Aconitum napellus* blijken bovendien voor te kunnen komen bij therapeutische doseringen.

De acuut cardiotoxische en neurotoxische eigenschappen van de aconitines, in het bijzonder aconitine, in *Aconitum napellus*, in combinatie met het smalle therapeutische venster en de grote variatie in het aconitinegehalte, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Aconitum napellus* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Aconitum napellus* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.2 *Cephaelis acuminata* of *Uragoga granatensis* (waaronder *Ipecacuanhae radix*)

De werking en de toxiciteit van *Cephaelis acuminata* en *Ipecacuanhae (radix)* (de gedroogde wortel van *Cephaelis acuminata*, ook wel Ipecac genoemd) worden toegeschreven aan de aanwezigheid van cephaeline en emetine. Deze alkaloiden verlammen vaatcapillairen van slijmvliezen, wat leidt tot vaatverwijding en zwelling met misselijkheid, braken, diarree en buikpijn tot gevolg. Daarnaast zijn experimentele studies beschreven die laten zien dat emetine in vitro de natriumkanalen in het hart blokkeert en de natrium-carnitine cotransporter remt, die in hart- en skeletspiercellen essentieel is voor het vetzuurmetabolisme. De gegevens over de toxiciteit van emetine en cephaeline zijn zeer beperkt. In mensen is toxiciteit van *Cephaelis acuminata* beschreven bij overdosering en chronisch misbruik van *Ipecacuanhae*-siroop door mensen met eetstoornissen. De acute effecten van overdosering zijn aanhoudend braken en diarree, wat vaak gepaard gaat met bloedverlies en kan leiden tot dehydratie. Langdurig gebruik van *Cephaelis acuminata* kan leiden tot toxiciteit in diverse organen, waarvan die in het hart tot de meest ernstige effecten kan leiden. Sterfte door vergiftiging met *Cephaelis acuminata* kan zich voordoen door een combinatie van vermindering van de hartfunctie en uitdroging.

De acuut toxische effecten die gerelateerd zijn aan de emetische werking van emetine en cephaeline en de kans op optreden van toxiciteit in met name het hart bij langdurig gebruik van *Cephaelis acuminata* maken dat het gebruik van *Cephaelis acuminata* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van *Cephaelis acuminata* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.3 *Claviceps purpurea* (moederkoorn)

Claviceps purpurea (ook ergot genoemd) is een schimmel die op verschillende granen groeit in de vorm van donkergekleurde sclerotia, die toxische ergotalkaloïden bevatten, waaronder ergometrine en ergotamine. Ergotamine en ergometrine grijpen aan op de receptoren van de neurotransmitters (nor)adrenaline, serotonine en dopamine en hebben een sterk vasoconstrictieve en oxytocische werking. Behalve over de (sub)acute toxiciteit van ergotalkaloïden, zijn weinig concrete gegevens over de toxiciteit van *Claviceps purpurea* beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Wel worden acute en chronische vergiftigingen met ergot in mensen en dieren beschreven. Acute overdosering met ergot bij de mens kan onder andere misselijkheid, paresthesie, krampen en sterfte door ademstilstand of bloedsomloopstoornissen veroorzaken. Bij chronische toxiciteit, ook wel ergotisme genoemd, kunnen twee typen onderscheiden worden, te weten gangreus ergotisme en convulsief ergotisme. Gangreus ergotisme wordt gekenmerkt door sterke vaatvernauwing, wat kan leiden tot afsterving van weefsel in tenen, benen, vingers en armen en tot hart- en herseninfarcten. Convulsief ergotisme wordt gekenmerkt door hallucinaties, het jeuken van de huid, spasmen en ernstige, mogelijk dodelijke, krampaanvallen. Het gebruik van (ergot alkaloiden uit) *Claviceps purpurea* is gecontra-indiceerd gedurende zwangerschap en lactatie.

De acuut toxische en chronisch toxische eigenschappen van *Claviceps purpurea* die veroorzaakt worden door de vasoconstrictieve en oxytocische werking van ergotalkaloïden

maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Claviceps purpurea* bevatten. Bovendien zijn er aanwijzingen voor reproductietoxische eigenschappen van ergotalkaloïden en kan gelijktijdige blootstelling aan ergotalkaloïden en (genees)middelen die cytochroom P450 3A4 remmen, leiden tot een verhoogde toxiciteit. Dit pleit voor handhaving van *Claviceps purpurea* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.4 *Colchicum autumnale* (herfsttijloos)

Colchicum autumnale bevat colchicine in alle delen van de plant. Colchicine kan (reversibel) binden aan tubuline en op deze manier de polymerisatie van microtubuli verhinderen. Microtubuli zijn betrokken bij veel cellulaire processen en remming van de polymerisatie van microtubuli kan onder andere de celdeling, fagocytose en intracellulaire transportfuncties verstoren. Tijdens de celdeling verhindert colchicine op deze manier de vorming van de spoelfiguur, waardoor de chromosomenparen niet goed uit elkaar getrokken kunnen worden, resulterend in aneuploidie. Gegevens uit dierstudies over de toxiciteit van (de alkaloïden uit) *Colchicum autumnale* blijven beperkt tot informatie over de acute toxiciteit van colchicine, dat zowel na orale inname als na inademing zeer vergiftig is. Wel wordt vermeld dat vergiftiging met *Colchicum autumnale* regelmatig voorkomt, onder andere door verwarring van de plant met daslook. Vergiftiging met *Colchicum autumnale* kan leiden tot dehydratie, lage bloeddruk en shock. Daarnaast kunnen meervoudig orgaanfalen, beenmergdepressie, myopathie, ademhalingsproblemen en cardiovasculaire collaps optreden. Diverse medicijnen blijken de toxische eigenschappen van colchicine te kunnen versterken bij gelijktijdige inname. Verder zijn er aanwijzingen in proefdieren dat colchicine de zaadproductie negatief beïnvloedt en teratogene eigenschappen heeft. In mensen werd echter geen duidelijke relatie gevonden tussen colchinegebruik en onvruchtbaarheid bij mannen of het optreden van aangeboren afwijkingen.

De acuut toxische eigenschappen van *Colchicum autumnale* die gerelateerd zijn aan de remming van de polymerisatie van microtubuli door de alkaloïde colchicine maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Colchicum autumnale* bevatten. Daarnaast heeft colchicine genotoxische eigenschappen en zijn er aanwijzingen voor teratogene eigenschappen en beïnvloeding van de vruchtbaarheid van de man. Diverse medicijnen blijken de toxische eigenschappen van colchicine te kunnen versterken bij gelijktijdige inname. Dit pleit voor handhaving van *Colchicum autumnale* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.5 *Genista tinctoria* (verfbrem)

Genista tinctoria bevat in alle delen van de struik alkaloïden, waarvan cytisine de belangrijkste is wat betreft gehalte. Er wordt gemeld dat de acute toxiciteit van *Genista tinctoria* vooral bepaald wordt door cytisine, dat werkt als een nicotine-agonist. Afgezien van informatie over acute toxiciteit zijn de toxiciteitsgegevens van alkaloïden uit *Genista tinctoria* beperkt. Een aantal alkaloïden uit *Genista tinctoria* (cytisine, anagryne en ammodendrine) zijn geassocieerd met mogelijke reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit in (proef)dieren, maar gegevens hierover in mensen ontbreken. Studies met betrekking tot gevallen van overdosis en ernstige toxiciteit door cytisine of *Genista tinctoria* in mensen zijn schaars. Effecten van een overdosis cytisine ontstaan snel na inname en kunnen

bestaan uit hevig braken, duizeligheid, zweetuitbraken, hypertensie, een versneld hartritme, verlammingen, convulsies en ademhalingsstoornissen. Een ernstige acute vergiftiging kan letaal zijn door verlamming van de ademhalingsspieren.

De acuut toxische eigenschappen van cytisine en de mogelijke schadelijke effecten van cytisine en andere alkaloïden uit *Genista tinctoria* op reproductie en ontwikkeling maken dat het gebruik van *Genista tinctoria* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van *Genista tinctoria* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.6 *Lobelia inflata* (lobeliakruid)

Lobelia inflata bevat piperidine-alkaloïden, waaronder lobeline. Lobeline heeft een nicotineachtige werking en kan het autonome zenuwstelsel stimuleren (bij lage concentraties/doseringen) of onderdrukken (bij hoge concentraties/doseringen). In de literatuur zijn diverse mogelijke schadelijke effecten genoemd, maar concrete toxiciteitsgegevens voor (de alkaloïden uit) *Lobelia inflata* zijn niet beschikbaar. Bij overdosering kunnen overmatige zweetproductie, bradycardie, remming van de ademhaling, daling van de bloeddruk, aritmieën en gedeeltelijke verlammingen optreden. Uiteindelijk kan coma en sterfte plaatsvinden. De doseringen waarbij deze effecten optreden worden niet vermeld.

Omdat door de aanwezigheid van lobeline, dat een nicotineachtige werking heeft, niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Lobelia inflata* risico's met zich mee kan brengen lijkt het verstandig *Lobelia inflata* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.7 *Pausinystalia yohimbe* of *Corynanthe yohimbe* (geen Nederlandse naam)

De bast van *Pausinystalia yohimbe* bevat indoolalkaloïden, waarvan (+)-yohimbine de belangrijkste is. Yohimbine kan de werking van α_2 -adrenerge receptoren blokkeren, waardoor een verhoging van de bloeddruk en de hartslag plaats kan vinden. Yohimbine kan ook interactie aangaan met α_1 -adrenerge receptoren, en bij gebruik van hogere concentraties ook met serotonine- en dopaminereceptoren. Daarnaast is yohimbine een MAO-remmer. Gegevens uit dierstudies over de toxiciteit van yohimbine en *Pausinystalia yohimbe* zijn beperkt. Wel zijn er tal van ongewenste klinische effecten beschreven na inname van yohimbine, onder andere op het maagdstelsel (anorexie, misselijkheid, diarree), het centrale zenuwstelsel (slaapstoornissen, angststoornissen, manie) en de nieren (dysuria, frequent urineren, nierfalen). Ook kan yohimbine interacties aangaan met een aantal geneesmiddelen en kan het gebruik in combinatie met (tricyclische) antidepressiva, phenothiazines, sedativa, antihistaminica, cafeïne of amfetamines gevaarlijk zijn.

De schadelijke eigenschappen van yohimbine in combinatie met de interacties die kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik met een aantal geneesmiddelen maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Pausinystalia yohimbe* bevatten. Bovendien stelt het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten dat kruidenpreparaten geen yohimbe-alkaloïden mogen bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Pausinystalia yohimbe* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.8 *Rauwolfia serpentina* (rauwolfia)

De wortels, de stengel en de bladeren van *Rauwolfia serpentina* bevatten alkaloïden, waarbij het gehalte in de wortels hoger is dan in de bovengrondse delen. De yohimbe-alkaloïde reserpine wordt gezien als de belangrijkste werkzame stof in *Rauwolfia serpentina*. Reserpine bindt aan de opslagblaasjes van catecholamines en serotonine waardoor deze uit de zenuwcel lekken. Dit leidt tot uitputting van de voorraden van catecholamines en serotonine en resulteert bij aanhoudende aanwezigheid van reserpine na ongeveer drie weken in bloeddrukverlaging, vertraging van het hartritme en onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. In de geraadpleegde bronnen zijn beperkte gegevens over de acute toxiciteit en aanwijzingen voor reproductietoxische en teratogene eigenschappen van reserpine gevonden. Daarnaast wordt een aantal mogelijke bijwerkingen van het gebruik van *Rauwolfia serpentina* genoemd en symptomen van vergiftiging beschreven. De meest voorkomende symptomen bij vergiftiging met *Rauwolfia serpentina* zijn lethargie en verdooving. Daarnaast kunnen bradycardie, ernstige depressie, coma, convulsies, onderdrukking van de ademhaling en hypothermie optreden. De werking van *Rauwolfia serpentina* is zeer langdurig, waarbij sommige effecten dagen tot weken kunnen aanhouden. De bewustzijnsdaling, vertraagde ademhaling en veranderingen in hartritme en bloeddruk kunnen leiden tot een hartstilstand en shock. Tot slot worden interacties van reserpine met een groot aantal geneesmiddelen gerapporteerd, die onder andere kunnen leiden tot een sterke verhoging van de bloeddruk en hartritmestoornissen.

De cardiotoxische en neurotoxische eigenschappen van *Rauwolfia serpentina* als gevolg van de aanwezigheid van onder andere de alkaloïde reserpine en de mogelijke interacties van reserpine met geneesmiddelen maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Rauwolfia serpentina* bevatten. Bovendien zijn er aanwijzingen dat reserpine reproductietoxische en teratogene eigenschappen heeft en stelt het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten dat kruidenpreparaten geen yohimbe-alkaloïden mogen bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Rauwolfia serpentina* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.9 *Sarothamnus scoparius* of *Cystisus scoparius* (bremkruid)

Sarothamnus scoparius bevat de alkaloïde sparteïne die met name in de groene delen van de plant voorkomt. Daarnaast bevat *Sarothamnus scoparius* het sympathicomimeticum tyramine, dat vooral in de bloemen voorkomt. Zowel de werking als de toxische effecten van *Sarothamnus scoparius* worden toegeschreven aan sparteïne en tyramine. Sparteïne blokkeert natriumkanalen en heeft curareachtige effecten op skeletspieren en een nicotineachtige werking op zenuwcellen. Het heeft een antiarrhythmische werking op het hart en een vaatvernauwende werking. Tyramine is een sympathicomimeticum dat de bloeddruk en harstlagfrequentie verhoogt en hartritmestoornissen kan veroorzaken. Gegevens over de toxiciteit van (stoffen in) *Sarothamnus scoparius* zijn beperkt. Sparteïne is schadelijk bij inademing, bij contact via de huid en bij blootstelling via de mond. Er is geen informatie beschikbaar over mogelijke chronische toxiciteit en mutagene of carcinogene eigenschappen van (stoffen in) *Sarothamnus scoparius*. Wel worden verschijnselen van vergiftiging met sparteïne in de mens beschreven. Hierbij treedt een sterke daling van de bloeddruk en verlamming van het autonome zenuwstelsel op. Vergiftiging met *Sarothamnus scoparius* of sparteïne kan dodelijk zijn door het optreden

van een ademhalingsstilstand. Tyramine kan in combinatie met MAO-remmers een bloeddrukcrisis veroorzaken. *Sarothamnus scoparius* en sparteïne hebben oxytocische eigenschappen en het gebruik ervan moet vermeden worden tijdens de zwangerschap. De toxiciteit van sparteïne kan als gevolg van genetische verschillen in een deel van de bevolking al bij lagere doses optreden.

De cardiotoxische, neurotoxische en oxytocische effecten die aan *Sarothamnus scoparius* kunnen worden toegeschreven als gevolg van de aanwezigheid van sparteïne en tyramine maken dat het gebruik van van *Sarothamnus scoparius* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. In combinatie met MAO-remmers zou zelfs een bloeddrukcrisis kunnen ontstaan. Ook kan toxiciteit van sparteïne als gevolg van genetische verschillen in een deel van de bevolking al bij lagere doses optreden. Dit pleit voor handhaving van *Sarothamnus scoparius* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.10 *Solanum dulcamara* (bitterzoet)

Solanum dulcamara bevat solanineachtige alkaloiden die vooral in de groene, onrijpe bessen voorkomen. Solanine remt acetylcholinesterase, wat eerst een stimulerende en later een verlamrende werking op het centrale zenuwstelsel tot gevolg heeft. Concrete toxiciteitsgegevens voor (de alkaloiden uit) *Solanum dulcamara* uit dierstudies zijn zeer beperkt. Er zijn echter diverse schadelijke effecten van solanine in de mens beschreven en langdurig gebruik van *Solanum dulcamara* zou kunnen leiden tot accumulatie van de actieve stof in het lichaam. *Solanum dulcamara* wordt onder andere gebruikt ter ondersteuning van behandeling voor chronisch eczeem en chronisch gebruik is daarom aannemelijk. Vergiftiging met *Solanum dulcamara* kan onder andere leiden tot bewustzijnsstoornissen, tachycardie, ontstekingen aan de nieren, vermindering of uitvallen van de ademhaling en coma.

Omdat door de aanwezigheid van de acetylcholinesterase remmer solanine niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Solanum dulcamara* risico's met zich mee kan brengen lijkt het verstandig *Solanum dulcamara* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

5.4.2.11 *Strychnos nux-vomica* (braaknootboom)

Alle delen van *Strychnos nux-vomica* bevatten de alkaloid strychnine. Strychnine stimuleert het centrale zenuwstelsel door onderdrukking van de signaaloverdracht naar remmende zenuwcellen door glycine. Afgezien van informatie over de acute toxiciteit van strychnine, dat zowel bij aanraking met de huid als bij opname door de mond zeer vergiftig is, en beschrijvingen van vergiftigingen zijn de beschikbare gegevens over de toxiciteit van *Strychnos nux-vomica* beperkt. De eerste verschijnselen bij acute vergiftiging na inname van strychnine zijn onrust, angst, versterkte zintuiglijke waarneming, evenwichtsstoornissen, pijnlijke spierstijfheid en spierkrampen. Daarna kunnen ernstige aanvallen van spierspasmen optreden, veroorzaakt door kleine sensorische stimuli. Meer dan drie tot vijf aanvallen worden zelden overleefd. Sterfte treedt op door verstikking, ademhalingsstilstand of hartstilstand. Bij chronisch gebruik van lage doseringen strychnine kunnen spierkrampen en aanvallen van spierspasmen optreden door

accumulatie van strychnine in het lichaam, in het bijzonder bij mensen met een verminderde leverfunctie.

De acuut toxische effecten van strychnine maken dat het gebruik van *Strychnos nux-vomica* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat langdurig gebruik van kruidenpreparaten die *Strychnos nux-vomica* bevatten, leidt tot toxiciteit door accumulatie van strychnine in het lichaam. Voorgaande maakt het niet wenselijk dat kruidenpreparaten *Strychnos nux-vomica* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Strychnos nux-vomica* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

6 Kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten (categorie 4)

6.1 Inleiding

In categorie 4 zijn drie kruiden uit onderdeel II van de bijlage ondergebracht waarvan op basis van een eerste screening naar informatie werd aangenomen dat de toxiciteit werd bepaald door de aanwezigheid van genotoxische en/of carcinogene componenten. De betreffende kruiden en de genotoxische en/of carcinogene componenten, zijn aangegeven in Tabel 6. Omdat de indeling van deze categorie is gebaseerd op een mogelijk gemeenschappelijk toxisch effect in plaats van op een mogelijk gemeenschappelijk werkingsmechanisme, zijn voor de kruiden in deze categorie alleen afzonderlijke beoordelingen uitgevoerd. In paragraaf 6.2 worden de evaluaties van de verschillende kruiden gegeven. De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden in de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 6.3.

Tabel 6 Kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten

Naam kruid	Actieve component(en)
<i>Croton tiglium</i>	forbolesters ((co)carcinogeen)
<i>Juglans regia</i>	juglon (carcinogeen)
<i>Rubia tinctorum</i>	onbekend (kruid is carcinogeen)

6.2 Informatie individuele kruiden

6.2.1 *Croton tiglium* (geen Nederlandse naam)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 twee informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Croton spp.*, beide in 2006. Het was niet duidelijk over welke *Croton*-soort het precies ging. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Croton tiglium*. In verschillende handboeken en monografieën is informatie over *Croton tiglium* beschikbaar.

De zaden van *Croton tiglium* bevatten ongeveer 50 % olie. Deze olie bevat crotonhars en 'croton', een mix van crotonglobuline en crotonalbumine. De olie bevat minimaal achttien irriterende en tumorpromoverende di-esters van het tetracyclische diterpeen forbol. Ook het melksap van *Croton tiglium* bevat verschillende vetzuuresters van forbol⁽¹⁹⁾. De plant bevat ook minimaal veertien forbol-12,13,20-tri-esters. Deze tri-esters zijn niet biologisch actief, maar worden actief na verwijdering van de C20 acylgroep door hydrolyse. Verder bevat de plant ook esters van 4-desoxy-4 α -forbol en alkaloiden⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. De zaden bevatten

crotonosid. Uitwendig gebruik van crotonolie kan tot systemische effecten leiden, wat er op wijst dat de actieve componenten door de huid worden opgenomen⁽¹⁸⁾. Gedetailleerdere gegevens over absorptie en beschikbaarheid zijn niet beschikbaar in de geraadpleegde bronnen.

De forbolesters zijn de actieve stoffen van *Croton tiglium*. Deze forbolesters zijn sterk irriterend en zijn tevens (co)carcinogeen⁽¹⁷⁾. *Croton tiglium* heeft een sterke laxerende werking en veroorzaakt roodkleuring van de huid. Tevens heeft *Croton tiglium* een antibacteriële en insecticide werking en is het toxisch voor vissen. Het eiwitmengsel crotin induceert antilichaamvorming. Crotin veroorzaakt agglutinatie of lysis van rode bloedcellen in schapen en konijnen; in de mens veroorzaakt crotin alleen vervormingen van rode bloedcellen. Crotin heeft in vitro vergelijkbare remmende effecten op de eiwitvorming als ricine, maar is in de muis niet zo toxisch als ricine. Crotonosid kan hypotensie, bradycardie en verslapping van de gladde spieren veroorzaken bij zoogdieren⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn tien homeopathische preparaten geregistreerd die *Croton tiglium* bevatten (voorjaar 2008). Deze homeopathische geneesmiddelen worden toegepast bij misselijkheid, diarree, opgeblazen gevoel en bij een verstoorde spijsvertering. Contra-indicaties en bijwerkingen worden niet vermeld. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Croton tiglium* bevatten⁽²⁴⁾.

Uit de zaden van *Croton tiglium* wordt crotonolie gewonnen. Deze olie kan bij uitwendig gebruik werken als een sterke counterirritant en een blaartrekkende werking hebben. Bij inwendig gebruikt kan crotonolie een zeer hevige purgerende werking hebben en zou daarom niet gebruikt moeten worden als laxermiddel⁽¹⁷⁾. De bewerkte zaden van *Croton tiglium* worden in Vietnam gebruikt om flatulentie, dyspepsie, constipatie, kolieken, oedeem, dyspnoe en aanhoudende hoest te behandelen. Voorzichtigheid bij het gebruik hiervan is geboden vanwege de (niet nader gespecificeerde) hoge toxiciteit. Gebruik van *Croton tiglium* wordt afgeraden aan zwangere vrouwen⁽⁹⁷⁾. In Indonesië zou *Croton tiglium* gebruikt worden bij het behandelen van slangenbeten en amenorroe⁽¹⁸⁾. De gedroogde vruchten van *Croton tiglium* worden uitwendig gebruikt bij zweren, scabies en wratten⁽¹⁸⁾. Ook het hout en de wortels van *Croton tiglium* worden gebruikt in de kruidengeneeskunde. De olie van *Croton tiglium* wordt als bestanddeel gebruikt in zogenoemde 'Baunscheidt-oliën' die gebruikt worden bij onder andere chronische middenoorontsteking en amandelontsteking, astma en amenorroe. Deze hierboven genoemde werkingen zijn niet bewezen in de literatuur en vanwege het voorkomen van tumorpromotors in de zaden van *Croton tiglium* wordt het gebruik van (delen van) *Croton tiglium* voor deze doeleinden afgeraden⁽¹⁸⁾.

Over de acute toxiciteit van *Croton tiglium* zijn beperkte gegevens beschikbaar. Bij mensen kunnen toxische effecten optreden na inname van meer dan tien druppels crotonolie. Bij huidcontact kunnen toxische effecten optreden na het aanbrengen van één tot twee druppels op de huid. Geschat wordt dat inname van twintig druppels of 0,5 tot 1 ml crotonolie voor mensen levensbedreigend kan zijn, net als vier zaden van *Croton tiglium*⁽¹⁸⁾. Voor crotonolie is een LD₅₀ van 5 mg/50 g kikker gerapporteerd en voor konijnen een LD₅₀ van 0,05-0,08 mg/kg lg⁽¹⁸⁾. Voor honden zijn acht tot tien zaden en voor paarden vijftien zaden als dodelijke dosis beschreven⁽¹⁸⁾. Tinctuur van *Croton tiglium*

toonde in een irritatietest een zwak irriterende werking op muisoren. De dosis die bij 50 % van de geteste muizen roodkleuring van het oor veroorzaakte bedroeg 26 µg/oor⁽¹⁸⁾. Er zijn geen gegevens met betrekking tot reproductietoxiciteit van *Croton tiglium* beschikbaar in de geraadpleegde bronnen.

Studies in muizen en ratten laten zien dat crotonolie een tumorbevorderende werking heeft. In 56 % van de muizen die, na initiatie met 7,12-dimethylbenz[a]anthraceen (DMBA), tweemaal per week met 0,5 mg crotonolie (dermaal) behandeld werden, werden na 24 weken huidtumoren waargenomen. Ook Baunscheidt-oliën lieten in deze test een duidelijke tumorbevorderende werking zien. Bij ratten werden na orale (gavage) toediening van een initiator in combinatie met crotonolie als promotor maagtumoren waargenomen⁽¹⁸⁾. Bij toediening via het voedsel van crotonolie na i.p. toediening van een initiator werden tumoren in de slokdarm en in de neusholte van ratten waargenomen⁽¹⁸⁾. De actieve stoffen die voor dit effect van crotonolie zorgen, zijn de forbolesters. Eén van de meest voorkomende en meest actieve forbolesters in crotonolie is 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetaat (TPA). TPA kan ook zonder toediening van een initiator tumoren veroorzaken⁽⁹⁸⁾. De forbolesters oefenen hun (co)carcinogene werking uit door binding aan en activering van proteïne kinase C⁽⁹⁹⁾. Daarnaast kunnen TPA en verwante forbolesters vroege antigenen van het Epstein-Barrvirus induceren⁽¹⁰⁰⁾. Dit is een herpesvirus dat in verband wordt gebracht met verschillende ziektebeelden waaronder Burkitt-lymfoom (tumor van lymfocyten)⁽⁴⁶⁾. In diverse publicaties is beschreven dat de antitumorpromoverende werking van diverse stoffen/extracten onderzocht is door remming van door TPA geïnduceerde activering van vroege antigenen van het Epstein-Barrvirus te meten (o.a.⁽¹⁰¹⁾). Crotonolie was negatief in diverse genotoxiciteitstesten in cellijnen, drosophila en bacteriën⁽¹⁰²⁾.

Bij de mens kan het kauwen op bladeren van *Croton tiglium* na korte tijd tot zwelling van de mond, de lippen en het verhemelte leiden. Dit kan gevolgd worden door ontstekingen⁽¹⁸⁾. Na ingestie ontstaan binnen enkele minuten irritatie en blaren in de mond, braken en gastro-enteritis. Vervolgens kan ook pijnlijke diarree voorkomen. Systemische effecten die mogelijk optreden zijn benauwdheid, duizeligheid, sufheid en collaps. In ernstige gevallen kunnen mogelijk ook electrocardiogramafwijkingen, neurale effecten als convulsies, coma en neuromusculaire zwakte, nierfalen en ademhalingsproblemen voorkomen^(72,103,104,105). Bij huidcontact ontstaan effecten als roodheid en oedematische zwelling, gevolgd door vorming van blaasjes en blaren. Ook ontstekingen van de huid zijn beschreven. In het algemeen is er genezing zonder littekenvorming. Tevens kunnen er systemische effecten (sterk laxerende werking) optreden. Dit laatste kan ook optreden wanneer crotonolie aangebracht wordt op de buikwand⁽¹⁸⁾. Bij oogcontact kunnen ontstekingen van het hoornvlies en/of bindvlies voorkomen, soms met tijdelijke blindheid.

6.2.2 *Juglans regia* (walnotenboom of okkernotenboom), behalve de noten

Juglans regia is al eerder beoordeeld door het RIVM in 2004⁽⁶⁾. Deze beoordeling is grotendeels overgenomen in de huidige rapportage. Er is niet gezocht naar meer recente informatie, afgezien van recente meldingen van intoxicaties bij het NVIC.

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 acht informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Juglans regia*, namelijk één in 2004, één in 2005, drie in 2006 en drie in 2007. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Juglans regia*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Juglans regia*. Het betreft met name informatie over de actieve stof in *Juglans regia* en over de geclaimde werking. De literatuur en informatie op internet over *Juglans regia* betreft met name werking en effecten van de actieve component juglon. Extracten van de bast van *Juglans regia* worden ook wel aangeduid met derum, dendasa of deirum.

Juglans regia bevat juglon (5-hydroxy-1,4-naftochinon) in alle delen van de plant, met de hoogste concentratie in de wortel.

Juglans regia vindt zijn toepassing in kruidenpreparaten die claimen te werken als fytotherapeutisch medicijn tegen luis en schurft, als antiverouderingsmiddel en als ontstekingsremmer. Tevens wordt aan middelen met *Juglans regia* een vasorelaxerend, hypolipidemisch, hypoglycemisch en hyperinsulinemisch effect toegeschreven, en werkzaamheid bij chronische oogcatarre, abcessen en bloedarmoede. In de volksgeneeskunde worden middelen met *Juglans regia* gebruikt als 'bloedreinigingsmiddel' en als middel bij scrofulose, rachitis, jicht, gastro-enteritis, bij ontstekingen van de huid en overmatig zweten, en als ondersteunend middel bij hoesten en bronchitis.

Voor juglon worden acute orale LD₅₀-waarden gemeld van 2,5 mg/kg lg voor de muis en van 112 mg/kg lg voor de rat. Aan juglon bevattende middelen worden huid- en oogirriterende eigenschappen toegekend. Daarnaast wordt melding gemaakt van hyperpigmentatie en contactdermatitis, wat heeft geleid tot het terugtrekken van juglon als zonnebrandmiddel. Er zijn aanwijzingen dat *Juglans regia* mutagene en carcinogene eigenschappen heeft. Juglon is positief bevonden in de Ames-test, de micronucleustest, de sex-linked recessief letaal test en de w/w+ somatische mutatie en recombinatie (SMART) test in drosophila, en gaf in Ehrlich ascites tumorcellen mitotische afwijkingen. Er zijn geen chronische toxiciteit- of carcinogeniteitstudies met juglon beschikbaar. Wel wordt melding gemaakt van juglon als tumorpromotor van huidtumoren in studies met muizen voorbehandeld met een initiator. Huidtumoren werden niet waargenomen met juglon in muizen die niet waren voorbehandeld met een initiator. Daarnaast wordt dagelijks plaatselijk gebruik van juglon bevattende preparaten bereid uit walnootschors in verband gebracht met een toename in het optreden van kanker van de tong en leukoplakia van de lippen. De Commissie E-monografie geeft aan dat de doppen van *Juglans regia*, gebruikt bij onder meer abcessen, gastro-enteritis en oogontsteking, als toxisch beschouwd worden vanwege de mutagene en carcinogene eigenschappen van juglon. De bladeren, voor gebruik als samentrekkend middel op de huid, worden als niet-toxisch beschouwd. Gezien het feit dat juglon aanwezig is in alle delen van *Juglans regia*, is het opmerkelijk dat de Commissie E-monografie onderscheid maakt tussen blad en doppen.

Blootstelling van paarden aan schaafsel van *Juglans regia* resulteerde in laminitis (ontsteking in de hoef). Juglon induceerde in honden ernstig pulmonair interstitieel en alveolair oedeem, en in honden en paarden ademhalingsproblemen en gastro-enteritis.

6.2.3 *Rubia tinctorum* (meekrap)

Rubia Tinctorum is ook al eerder beoordeeld door het RIVM in 2004⁽⁶⁾. Deze beoordeling is grotendeels overgenomen in de huidige rapportage. Er is niet gezocht naar meer recente informatie, afgezien van recente meldingen van intoxicaties in de Toxicologische Informatie en Kennisbank van het NVIC.

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Rubia tinctorum*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Rubia tinctorum*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Rubia tinctorum*. Het betreft met name informatie over de actieve stoffen in *Rubia tinctorum* en waar het voor gebruikt wordt.

Rubia tinctorum bevat diverse anthrachinonen, waar onder alizarine (1,2-dihydroxy-anthrachinon), rubiadine (1,3-dihydroxy-2-methylanthrachinon), 1-hydroxy-anthrachinon (1-HAQ), lucidin (1,3-dihydroxy-2-hydroxymethyl-anthrachinon) en lucidinethylether, en de glycosiden of primerosiden van deze anthrachinonen (zoals ruberythrinezuur).

Van preparaten met *Rubia tinctorum* wordt onder meer geclaimd dat ze zijn te gebruiken bij de behandeling van gal- en nierstenen (met name bij stenen die bestaan uit calciumoxalaat of calciumfosfaat), bij menstruele en urinaire aandoeningen, geelzucht, ischias, verlamming, darmtuberculose, bij wonden en zweren (lokale applicatie) en ter verbetering van de peristaltiek en tonus van gladde spieren in de darmtractus en urinewegen. Verder wordt de oertinctuur uit de wortelstok in de homeopathie gebruikt bij bloedarmoede, ondervoeding, amenorroe en miltaandoeningen.

Bij de literatuursearch kwamen aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene eigenschappen van *Rubia tinctorum* naar voren. 1-HAQ veroorzaakt darmtumoren in knaagdieren, waarbij de gevormde tumoren gelijkenis vertonen met tumoren waargenomen bij mensen met ulceratieve colitis. Lucidin is mutageen in bacteria (*Salmonella typhimurium*; met name na metabole activatie) en in V79-cellen (HPRT-gen locus) en het induceert DNA-enkelstrengsbreuken en DNA-eiwit cross-links. In hepatocyten van de rat induceert lucidin DNA repair synthese en het kan fibroblasten van de muis in vitro transformeren. Lucidinethylether is mutageen in *Salmonella typhimurium* (na metabole activatie), zwak mutageen in V79-cellen en het induceert DNA repair synthese in geïnduceerde hepatocyten van de rat. Opname van de anthrachinon glycosides AIP (alizarin-primeveroside) en LuP (lucidinprimeveroside) leidt tot vorming van het knaagdiercarcinogeen 1-HAQ en de genotoxische componenten lucidin en rubiadin.

Gezien de genotoxische en carcinogene eigenschappen is niet verder gezocht naar andere toxische effecten van (actieve stoffen van) *Rubia tinctorum* omdat deze informatie geen invloed zal hebben op de beoordeling.

6.3 Beoordeling

6.3.1 Beoordeling vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten

In het algemeen kan gesteld worden dat de aanwezigheid van carcinogene en/of genotoxische componenten in kruidenpreparaten niet wenselijk is, omdat er voor zulke componenten, afhankelijk van het werkingsmechanisme, vaak geen blootstellingsgrens af te leiden is die als veilig kan worden bestempeld. Ook lage blootstellingen kunnen leiden tot een (klein) additioneel risico op kanker.

6.3.2 Beoordeling kruiden die vermeende carcinogene en/of genotoxische componenten bevatten

6.3.2.1 *Croton tiglium* (geen Nederlandse naam)

De zaden van *Croton tiglium* bevatten ongeveer 50 % olie. De olie bevat minimaal 18 diesters van het tetracyclische diterpeen forbol. Ook het melksap van *Croton tiglium* bevat verschillende vetzuuresters van forbol. De forbolesters zijn sterk irriterend en zijn tevens (co)carcinogeen. *Croton tiglium* is zowel na orale inname als na dermale blootstelling zeer giftig. Bij de mens kunnen na ingestie van *Croton tiglium* binnen enkel minuten blaren in de mond, braken, gastro-enteritis en diarree optreden. Systemische effecten die kunnen optreden zijn benauwdheid, duizeligheid, sufheid en collaps, met in ernstige gevallen convulsies, coma, neuromusculaire zwakte, nierfalen en ademhalingsproblemen.

De acuut toxische eigenschappen die aan *Croton tiglium* kunnen worden toegeschreven, in combinatie met de (co)carcinogene eigenschappen van forbolesters maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Croton tiglium* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Croton tiglium* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

6.3.2.2 *Juglans regia* (walnotenboom of okkernotenboom), behalve de noten

Juglans regia bevat juglon (5-hydroxy-1,4-naftochinon) in alle delen van de plant, met de hoogste concentratie in de wortel. Gegevens over de toxiciteit van *Juglans regia* en juglon zijn beperkt. Aan juglon bevattende middelen worden huid- en oogirriterende eigenschappen toegekend. Daarnaast wordt melding gemaakt van hyperpigmentatie en contactdermatitis, wat heeft geleid tot het terugtrekken van juglon als zonnebrandmiddel. Er zijn aanwijzingen dat juglon mutagene en carcinogene eigenschappen heeft.

De acuut toxische, huid- en oogirriterende en huidsensibiliserende eigenschappen die aan *Juglans regia* kunnen worden toegeschreven, in combinatie met de aanwijzingen dat juglon mutagene en carcinogene eigenschappen heeft, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Juglans regia* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Juglans regia* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

6.3.2.3 *Rubia tinctorum* (meekrap)

Rubia tinctorum bevat diverse anthrachinonen, waaronder alizarine (1,2-dihydroxy-anthrachinon), rubiadine (1,3-dihydroxy-2-methylanthrachinon), 1-hydroxy-anthrachinon (1-HAQ), lucidin (1,3-dihydroxy-2-hydroxymethyl-anthrachinon) en lucidinethylether, en

de glycosiden of primerosiden van deze anthrachinonen. Voor een aantal van deze anthrachinonen zijn mutagene en/of genotoxische eigenschappen aangetoond in in vitro studies. 1-HAQ veroorzaakt darmtumoren in knaagdieren. Gezien deze genotoxische en carcinogene eigenschappen is niet verder gezocht naar andere toxische effecten van (actieve stoffen van) *Rubia tinctorum* omdat deze informatie geen invloed zal hebben op de beoordeling.

De genotoxische en carcinogene eigenschappen die aan *Rubia tinctorum* kunnen worden toegeschreven door de aanwezigheid van diverse anthrachinonen maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Rubia tinctorum* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Rubia tinctorum* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

7 Kruiden die thujon bevatten (categorie 5)

7.1 Inleiding

In categorie 5 zijn drie kruiden uit onderdeel II van de bijlage ondergebracht waarvan op basis van een eerste screening naar informatie werd aangenomen dat de toxiciteit werd bepaald door de aanwezigheid van thujon. De betreffende kruiden en actieve componenten, zijn aangegeven in Tabel 7. Voor de beoordelingen van deze kruiden is eerst het mogelijke risico van de aanwezigheid van thujon in kruidenpreparaten in kaart gebracht (paragraaf 7.2). Vervolgens zijn de verschillende kruiden afzonderlijk geëvalueerd, waarbij ook naar meer plantspecifieke informatie is gekeken (paragraaf 7.3). De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden in de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 7.4

Tabel 7 Kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die thujon bevatten

Naam kruid	Actieve component(en)
<i>Artemisia cina</i> en <i>Artemisia maritima</i>	Santonine, vluchtige olie (bevat thujon)
<i>Chrysanthemum vulgare</i> of <i>Tanacetum vulgare</i>	Vluchtige olie (bevat thujon)
<i>Juniperus sabina</i>	Vluchtige olie (bevat sabineen en mogelijk thujon), podophylotoxine

7.2 Algemene informatie thujon

Thujon is een terpenoid keton waarvan twee stereoisomeren bestaan, (+)-3-thujon (alfa-thujon) en (–)-3-isothujon (beta-thujon). De twee stereoisomeren hebben hetzelfde toxische effect maar verschillen in mate van toxiciteit, waarbij beta-thujon toxischer is dan alfa-thujon⁽¹⁰⁶⁾. Thujon is neurotoxisch en kan na orale inname epilepsieachtige aanvallen veroorzaken⁽¹⁰⁶⁾. De neurotoxiciteit van thujon wordt toegeschreven aan de binding met de gamma-aminoboterzuurreceptor (GABA-receptor)⁽¹⁰⁷⁾. Thujon blokkeert GABA gereguleerde chloridekanalen en remt op deze manier het onderdrukkende effect van GABA op het centrale zenuwstelsel, met convulsies tot gevolg. Daarnaast meldt één studie remmende effecten van thujon op serotonerge receptoren, maar het is nog onduidelijk hoe dit bijdraagt aan de neurotoxische effecten⁽¹⁰⁸⁾.

Er worden in de beschikbare bronnen geen toepassingen van de stof thujon in (kruiden)geneesmiddelen vermeld. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen geregistreerd waarbij de stof thujon als bestanddeel wordt aangegeven⁽²⁴⁾. Wel worden sommige kruiden die thujon bevatten toegepast in de homeopathie en volksgeneeskunde. Thujon komt, door het gebruik van thujon bevattende planten, voor in

een aantal alcoholhoudende dranken en in bitters. Daarnaast bevat salie, dat in Nederland en andere Europese landen als specerij wordt gebruikt, thujon. De vluchtige olie van salie bevat 42-55 % thujon, zowel in de alfa- als betavorm⁽¹⁰⁷⁾. De Europese Commissie heeft limieten gesteld voor het maximumgehalte thujon dat alcoholhoudende dranken, bitters en voedsel dat preparaten bevat op basis van salie mogen bevatten (Tabel 8) (Annex II van Richtlijn 88/388/EG). Thujon mag alleen van nature of door toevoeging van uit natuurlijke stoffen bereide aroma's aanwezig zijn in deze producten. Het toevoegen van thujon als zuivere stof aan drank of etenswaren is niet toegestaan.

Thujon is geëvalueerd door de Scientific Committee on Food van de Europese Unie (SCF) en door de FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA). De JECFA heeft geen ADI toegekend omdat er op basis van de beschikbare toxiciteitsgegevens geen NOAEL voor thujon vastgesteld kon worden⁽¹⁰⁶⁾. Aangegeven wordt dat 'de hoeveelheid thujonisomeren in eten en drinken resulterend uit de toevoeging van thujon bevattende smaakstoffen (bijvoorbeeld salie) gereduceerd moet worden tot het laagst mogelijke niveau⁽¹⁰⁶⁾. Ook de SCF achtte de beschikbare data onvoldoende voor het vaststellen van een ADI/TDI. Aangegeven wordt dat de maximumgehalten die in Tabel 8 staan, gehanteerd moeten worden en thujon als zuivere stof niet toegevoegd mag worden aan drank of etenswaren⁽¹⁰⁷⁾.

Tabel 8 Maximum toegestaan gehalte thujon (alfa- en beta-) in dranken en etenswaren zoals vastgesteld door de Europese Commissie in Richtlijn 88/388/EG

Product	Maximum thujongehalte
Alcoholische dranken (< 25 % vol alcohol)	5 mg/kg
Alcoholische dranken (> 25 % vol alcohol)	10 mg/kg
Voedsel dat preparaten op basis van salie bevat	25 mg/kg
Bitters	35 mg/kg

Orale LD₅₀-waarden van 230 mg/kg lg en 250 mg/kg lg voor de muis en 192 mg/kg lg en 500 mg/kg lg voor de rat worden vermeld voor thujon⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾. Twee subchronische orale toxiciteitstudies in ratten vermelden een NOAEL voor het optreden van convulsies van 10 en 12,5 mg/kg lg voor mannetjes en 5 mg/kg lg voor vrouwtjes⁽¹⁰⁷⁾. In de geraadpleegde bronnen is geen informatie gevonden over genotoxiciteit, reproductietoxiciteit of chronische toxiciteit/carcinogeniteit van thujon.

Vergiftiging met thujon resulteert in epilepsieachtige verschijnselen waarbij vasodilatatie, bloeddruk daling, vertraging van de hartslag en vergroting van de ademhalingsamplitude optreden. De convulsies kunnen letaal zijn⁽¹⁰⁶⁾. Verschillende gevallen van vergiftiging met thujon bevattende essentiële olie uit kruiden zijn beschreven, soms met dodelijke afloop^(18,107). Dit wordt, waar van toepassing, in meer detail besproken in de evaluatie van de afzonderlijke kruiden. De SCF geeft aan dat gegevens uit dergelijke casestudies er op wijzen dat mensen minstens zo gevoelig voor de neurotoxische effecten van thujon zijn als knaagdieren⁽¹⁰⁷⁾.

7.3 Informatie individuele kruiden

7.3.1 *Artemisia cina* (echt wormkruid) en *Artemisia maritima* (zeealsem)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Artemisia cina* of *Artemisia maritima*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Artemisia cina* of *Artemisia maritima*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Artemisia cina* en/of *Artemisia maritima* beschikbaar.

In handboeken en literatuur op internet bestaat enige verwarring over de naamgeving van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima*. Hagers Handbuch vermeldt dat van *Cinae flos* (bloemknoppen) wordt aangegeven dat het afkomstig is van *Artemisia maritima*, maar betwijfelt dit en gaat er vanuit dat het de bloemen van *Artemisia cina* betreft⁽¹⁸⁾. De Engelse namen voor *Artemisia maritima* en *Artemisia cina* zijn respectievelijk ‘Sea wormwood’ en ‘Levant wormwood’ maar de namen ‘wormwood’, ‘wormseed’ en ‘santonica’ worden voor beiden gebruikt. Op Wikipedia wordt vermeld dat *Artemisia cina* een synoniem is voor *Artemisia maritima*⁽⁴⁶⁾. Ook vermeldt een aantal bronnen dat *Artemisia cina* een variant van *Artemisia maritima* is⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾. De juistheid van de verschillende bronnen is moeilijk te controleren. In verband met deze verwarring in de naamgeving en gezien de verdere gelijkenis wat betreft werkzame stoffen is besloten deze kruiden gezamenlijk te beoordelen. Hierbij wordt er echter wel van uitgegaan dat het hier twee verschillende kruiden betreft.

Artemisiasoorten bevatten als werkzame stoffen sesquiterpeenlactonen, flavonoïden en vluchtige olie. Deze olie kan cineol, thujon en kamferderivaten bevatten. Van zowel *Artemisia cina* als *Artemisia maritima* is beperkt informatie gevonden over de precieze inhoudsstoffen. De gedroogde bloemknoppen van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* bevatten als belangrijkste werkzame stof 1-7 % sesquiterpeenlactonen, met name santonine⁽¹⁸⁾. Het santoninegehalte in *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* is seizoensgebonden en afhankelijk van de geografische locatie⁽¹¹⁰⁾. De concentratie santonine is het hoogst in bloemknoppen vlak voordat deze uitkomen, daarna neemt de concentratie af⁽¹⁰⁹⁾. Het is niet duidelijk hoeveel vluchtige olie (delen van) *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* bevatten en wat de precieze samenstelling hiervan is. De JECFA vermeldt in een beschrijving van studies met ‘wormwood (*Artemisia absinthium*)’ dat artemisiaolie voornamelijk thujon bevat. Het is echter niet duidelijk of dit geldt voor alle artemisiasoorten of voor *Artemisia absinthium* in het bijzonder⁽¹⁰⁶⁾. Er is geen informatie gevonden in de beschikbare literatuurbronnen over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Artemisia cina* of *Artemisia maritima*.

Zowel de toxiciteit als de farmacologische werking van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* kunnen deels worden toegeschreven aan santonine⁽¹⁸⁾. Deze stof werkt antiparasitair, pijnstillend en ontstekingsremmend, het laatste vermoedelijk via onderdrukking van de prostaglandinewerking en mogelijk door anticoagulatieve effecten⁽¹¹¹⁾. Daarnaast verlaagt santonine de lichaamstemperatuur, mogelijk via een

zelfde mechanisme als dopamine⁽¹⁸⁾. De olie uit *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* bevat thujon, mogelijk als voornaamste bestanddeel, wat bij zou kunnen dragen aan de toxiciteit. Thujon blokkeert GABA-receptoren, met convulsies tot gevolg.

Over *Artemisia cina* en *Cinae flos* wordt het gebruik als middel tegen worminfecties vermeld^(18,109). Hierbij wordt vermeld dat bijwerkingen te verwachten zijn die analoog zijn aan die van santonine, zoals hoofdpijn, sufheid, maagdarmklachten, epileptiforme krampen, gezichtsstoornissen (met name kleurperceptie) en nierirritatie. Hierbij wordt echter aangegeven dat er geen rapportages van daadwerkelijke bijwerkingen van *Cinae flos* beschikbaar zijn⁽¹⁸⁾. Vermeld wordt dat de jonge uitlopers en bladeren van *Artemisia maritima* ook werkzaam zijn tegen worminfectie en als tonicum⁽¹⁰⁹⁾. In Nederland zijn geen homeopathische preparaten of reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Artemisia cina* of *Artemisia maritima* bevatten⁽²⁴⁾. Martindale vermeldt dat santonine werd gebruikt als antiwormmiddel voor de behandeling van rondworminfectie, maar inmiddels is vervangen door minder toxische middelen. Er zijn geen contra-indicaties voor het gebruik van santonine vermeld⁽¹⁷⁾. In Nederland zijn geen geneesmiddelen geregistreerd die santonine bevatten⁽²⁴⁾. Santonine wordt gebruikt als aromastof, maar is niet geëvalueerd door de JECFA of SCF/European Food Safety Authority (EFSA).

Over de acute toxiciteit van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* zijn geen gegevens gevonden. Dodelijke vergiftigingen bij inname van 10 gram *Cinae flos* zijn beschreven⁽¹⁸⁾. Voor santonine worden de volgende LD₅₀-waarden vermeld⁽¹⁸⁾: 900 mg/kg lg oraal voor de muis, 130 mg/kg lg i.p. voor de muis en 180 mg/kg lg i.v. voor de muis. Als letale dosis santonine wordt voor kinderen 60-300 mg aangegeven. Bij gebruik van santonine als middel tegen worminfecties werden echter doseringen aangehouden van 200 mg/dag (volwassenen) en 100 mg/dag (kinderen). Daarbij wordt wel vermeld dat er talrijke vergiftigingen bij therapeutische dosis zijn gerapporteerd⁽¹⁸⁾. Orale LD₅₀-waarden van 230 mg/kg lg en 250 mg/kg lg voor de muis en 192 mg/kg lg en 500 mg/kg lg voor de rat worden vermeld voor thujon⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾. Er is geen informatie over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* gevonden.

In een beschrijving van een dodelijke vergiftiging met *Cinae flos* worden als symptomen braken, maagpijn, convulsies, koude huid, wijde nauwelijks reagerende pupillen, sufheid, slaperigheid en asfyxie vermeld⁽¹⁸⁾. Daarnaast worden vergiftigingen met santonine beschreven waarbij als symptomen xanthopsie, hematurie, albuminurie, problemen met urineren, temperatuursdaling, krampen, bewusteloosheid en hemolytische bloedarmoede worden vermeld⁽¹⁸⁾. Vergiftiging door thujon uit zich in epilepsieachtige convulsies waarbij vasodilatatie, bloeddrukdaling, vertraging van de hartslag en vergroting van de ademhalingsamplitude optreden. De convulsies kunnen letaal zijn⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾.

7.3.2 *Chrysanthemum vulgare* of *Tanacetum vulgare* (boerenwormkruid of reinvaren)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 vier informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Chrysanthemum vulgare*, namelijk één in 2002, één in 2004, één in 2005 en één in 2006. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Chrysanthemum vulgare*. In

een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Chrysanthemum vulgare* beschikbaar.

Chrysanthemum vulgare bevat 0,1-0,3 % vluchtige olie, vooral in de bladeren en bloemknoppen. De gedroogde bladeren bevatten 0,48-0,94 % vluchtige olie, de bloemknoppen 0,74-1,76 % en de stengel < 0,01 %. De vluchtige olie bestaat uit ongeveer vijftig componenten waarvan met name thujon, kamfer, borneol en 1,8-cineol van belang zijn voor de werking. Het oliegehalte en de samenstelling van de olie uit *Chrysanthemum vulgare* varieert afhankelijk van de herkomst van de plant. De olie kan duidelijk één hoofdbestanddeel bevatten, maar ook meerdere componenten die in min of meer gelijke gehalten voorkomen. Hoewel grote verschillen wat betreft de samenstelling van de vluchtige olie kunnen bestaan, zijn planten met verschillende samenstelling van de olie morfologisch niet te onderscheiden⁽¹⁸⁾. Vermeld wordt dat de vluchtige olie van *Chrysanthemum vulgare* tot 77 % thujon kan bevatten, waarvan 19 % alfa-isomeer en 58 % beta-isomeer⁽¹⁰⁷⁾. De JECFA geeft aan dat de vluchtige olie van *Chrysanthemum vulgare* gemiddeld ongeveer 50 % thujon bevat⁽¹⁰⁶⁾.

De vluchtige olie wordt gezien als belangrijkste werkzame stof in *Chrysanthemum vulgare* en heeft in vitro remmende effecten op bacteriën en schimmels. De geur van de olie en de bloemen van *Chrysanthemum vulgare* is afschrikwekkend voor insecten⁽¹⁸⁾.

Chrysanthemum vulgare wordt gebruikt als middel om insecten, vlooien en luizen uit huis te verdrijven en bij de productie van likeuren. In de volksgeneeskunde wordt het kruid gebruikt als antiwormmiddel en abortivum en bij aandoeningen aan het maagdarmsstelsel, gebrek aan eetlust, problemen met urineren, dysmenorroe, jicht, reuma, zenuwpijn, migraine, hysterie, nervositeit, slapeloosheid en duizeligheid. Uitwendig wordt het kruid gebruikt als concentraat of zalf bij respectievelijk scabiës en jeuk aan de anus, en als badextract ter ondersteuning van de behandeling van reumatische klachten. Als doseringen bij inwendig gebruik worden 1-2 gram als aftreksel en 2-4 gram als poeder aangegeven. Het is niet duidelijk aangegeven wat de dagdosis is⁽¹⁸⁾. De olie van *Chrysanthemum vulgare* wordt in de volksgeneeskunde gebruikt bij infecties in het maagdarmsstelsel, gewrichts- en reumatische pijn, maagkrampen, duizeligheid, wormen en dysmenorroe. Uitwendig wordt het gebruikt bij jicht en reuma en bij verwondingen. Aangegeven wordt dat het gebruik als antiwormmiddel niet meer te rechtvaardigen is, omdat er tegenwoordig betere middelen zijn. De werkzaamheid van de overige toepassingen is niet aangetoond⁽¹⁸⁾. De bloemen van *Chrysanthemum vulgare* worden gebruikt om insecten, luizen en vlooien uit bijvoorbeeld bedden en hondenhokken te verdrijven. Daarnaast worden de bloemen in de volksgeneeskunde gebruikt bij spoelworminfestatie, oxyuriasis, spastische colitis, maagpijn, nervositeit en hysterie. Als dosering wordt hierbij meermaals daags 1-3 gram aangegeven. Een maximumdosis wordt hierbij niet vermeld. Voor uitwendig gebruik wordt 40 gram bloemen gekookt in 1 liter zout water. De werkzaamheid bij deze toepassingen is niet aangetoond⁽¹⁸⁾. Als bijwerking van het gebruik van *Chrysanthemum vulgare* wordt het mogelijk optreden van contactsensibilisatie genoemd⁽¹⁸⁾. Het gebruik van *Chrysanthemum vulgare* als geneeskrachtig kruid wordt niet aangeraden vanwege de risico's die het kruid met zich meebrengt doordat met name de olie van *Chrysanthemum*

vulgare zeer toxisch is. Dit risico wordt nog versterkt door het verschil in gehalte en samenstelling van de olie uit *Chrysanthemum vulgare*. Hierdoor kan afhankelijk van het type kruid dat gebruikt wordt toxiciteit optreden bij aanbevolen doseringen⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn twee homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Chrysanthemum vulgare* bevatten⁽²⁴⁾. Het is niet aangegeven waar deze middelen voor worden gebruikt. Er zijn geen reguliere geneesmiddelen die *Chrysanthemum vulgare* bevatten geregistreerd in Nederland⁽²⁴⁾.

In doseringen van 7-15 gram kan de olie van *Chrysanthemum vulgare* bij mensen pupilverwijding, dyspnoe en coma veroorzaken⁽¹⁸⁾. De letale dosis van de vluchtige olie voor mensen wordt aangegeven als 15-30 gram, maar er is ook een sterfgeval na inname van een theelepel olie (ongeveer 5 ml) beschreven⁽¹⁸⁾. Voor ratten wordt een orale LD₅₀-waarde van 1,15 g/kg lg vermeld. Voor konijnen wordt een dermale LD₅₀ van > 5 g/kg lg vermeld. Aangegeven wordt dat in honden met worminfectie de olie toxisch was in orale doseringen van 300 mg/kg lg. Verdere informatie wordt hier niet bij gegeven⁽¹⁰⁶⁾. Orale LD₅₀-waarden van 230 mg/kg lg en 250 mg/kg lg voor de muis en 192 mg/kg lg en 500 mg/kg lg voor de rat worden vermeld voor thujon⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾. Er zijn geen gegevens over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Chrysanthemum vulgare* gevonden in de geraadpleegde bronnen.

Verschillende gevallen van vergiftiging met *Chrysanthemum vulgare* zijn beschreven. Bij misbruik van *Chrysanthemum vulgare*-olie om bijvoorbeeld abortus op te wekken, zijn vergiftigingen met letale afloop gerapporteerd. Symptomen zoals braken, buikpijn, ontstekingen aan het maagdarmkanaal, bewustzijnsverlies, tonisch-clonische spasmen, roodheid van het gezicht, niet reagerende pupillen, gezichtsstoornissen, epileptische aanvallen, versnelde ademhaling, onregelmatige hartslag, bloedingen van de baarmoeder, nier- en leverschade en pupilverwijding worden hierbij vermeld. Abortus vond slechts in enkele gevallen plaats^(18,29). Sterfte kan optreden door het stoppen van de bloedcirculatie of de ademhaling of door orgaanschade⁽¹⁰⁶⁾.

7.3.3 *Juniperus sabina* (zevenboom)

Bij het NVIC werd in de periode van 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Juniperus sabina*, namelijk in 2005. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Juniperus sabina*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Juniperus sabina* beschikbaar.

Juniperus sabina bevat 1-5% vluchtige olie, waarvan de samenstelling varieert afhankelijk van het deel van de plant. De olie bestaat voornamelijk uit het terpeen sabineen (in de hele plant ongeveer 23 %, in bessensap 83 %, in twijguiteinden 31 %) en sabinylacetaat (in de hele plant ongeveer 46 %, in twijguiteinden 37 %). Daarnaast bevat de olie onder andere terpineen, terpinol, sabinol en thujon. Verder bevat *Juniperus sabina* 0,1-0,2 % podophyllotoxine⁽¹⁸⁾. Podophyllotoxine wordt zowel na orale als dermale toediening goed opgenomen⁽¹¹²⁾. Er zijn geen gegevens gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Juniperus sabina*.

De vluchtige olie wordt gezien als belangrijkste werkzame stof in *Juniperus sabina*. Het stimuleert in proefdieren de gladde spieren in de darm en veroorzaakt gastro-intestinale irritatie. Er zijn aanwijzingen dat de olie ook de gladde spieren in de baarmoeder stimuleert, maar resultaten in verschillende studies zijn tegenstrijdig⁽¹⁸⁾. De olie is sterk irriterend voor de huid, ogen en slijmvlies⁽²⁹⁾. De werking en toxiciteit van de olie wordt waarschijnlijk bepaald door oxidatieproducten (peroxides) van de terpenen. Vermeld wordt dat sabineen makkelijker oxideert dan andere terpenen⁽³⁰⁾. Podophyllotoxine is een potente cytotoxische stof die de celdeling en DNA-synthese remt⁽¹¹²⁾. Hoewel de olie ook thujon kan bevatten, wordt uit de geraadpleegde bronnen niet duidelijk of thujon een wezenlijke bijdrage levert aan de toxiciteit van *Juniperus sabina*.

De vluchtige olie en de gedroogde bebladerde twijguiteinden (jonge uitlopers) van *Juniperus sabina* worden in de volksgeneeskunde gebruikt bij menstruatiestoornissen en om abortus op te wekken. Ook wordt het als smeersel, pleister of zalf gebruikt bij zenuwpijn, (genitale) wratten en haaruitval⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn geen homeopathische preparaten of reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Juniperus sabina* (olie) bevatten. Er zijn in Nederland drie geneesmiddelen geregistreerd die podophyllotoxine bevatten en worden gebruikt voor de behandeling van anogenitale wratten. Mogelijke bijwerkingen van het gebruik van podophyllotoxine zijn roodheid, pijn en oppervlakkige zweervorming. Het gebruik van podophyllotoxine is gezien de cytostatische eigenschappen en systemische absorptie bij lokaal gebruik gecontra-indiceerd bij zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. Hierbij wordt aangegeven dat er enkele meldingen (van beperkte kwaliteit) zijn van schadelijke effecten bij het gebruik van podophyllotoxine tijdens de zwangerschap in de mens⁽²⁴⁾.

De toxiciteit van *Juniperus sabina* wordt voornamelijk toegeschreven aan (bestanddelen van) de vluchtige olie. Er zijn geen LD₅₀-waarden gevonden voor (de olie uit) *Juniperus sabina*. Er wordt vermeld dat de letale dosis van de olie zes druppels is en dat inname van 5-20 gram twijguiteinden dodelijk is. Vergiftigingen kunnen optreden na inname van 1 gram twijguiteinden⁽²⁹⁾. Voor podophyllotoxine worden de volgende LD₅₀-waarden vermeld: 8,7 mg/kg lg i.v., 15 mg/kg lg i.p., 8 mg/kg lg s.c. en 3 mg/kg lg i.m. voor de rat; 30 mg/kg lg i.p. en 24,6 mg/kg lg s.c. voor de muis⁽¹¹²⁾. De olie van *Juniperus sabina* induceert resorpties in muizen na dagelijks s.c. toedienen van 15-135 mg/kg lg van dag zes tot vijftien van de zwangerschap⁽¹⁸⁾. Podophyllotoxine kan foetale sterfte en misvormingen, vervroegde bevalling en abortus veroorzaken⁽¹¹²⁾. Embryotoxiciteit (niet nader gespecificeerd) door podophyllotoxine in ratten werd gezien na dagelijkse i.p. doses van 5 mg/kg lg, maar niet na dagelijkse topicale dosis van 0,21 mg/kg lg⁽¹¹³⁾. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen dat *Juniperus sabina* mutagene of carcinogene eigenschappen heeft.

De olie uit *Juniperus sabina* is zeer irriterend voor de huid en kan necrose en beschadiging van de diepere huidlagen veroorzaken. Inname kan misselijkheid, braken, ernstige ontstekingen aan de maag en bloederige diarree tot gevolg hebben. Daarnaast kunnen nierbeschadigingen, een versterkte diurese, pijn bij het urineren en hematurie optreden⁽²⁹⁾. Vergiftiging kan tot bewustzijnsstoornissen, bewusteloosheid en dood door verlamming

van de ademhaling leiden⁽²⁹⁾. Twee gevallen waarin een zwangere vrouw olie uit *Juniperus sabina* innam om abortus op te wekken zijn beschreven. In beide gevallen leidde dit tot sterfte. Abortus trad slechts in één van de twee gevallen op⁽¹⁸⁾. Over vergiftiging met podophyllotoxine worden effecten gerapporteerd zoals hierboven beschreven en daarnaast centrale neurotoxische effecten waaronder psychoses, hallucinaties, verwarring, duizeligheid, stupor, ataxia, attaque en coma. Perifeer kunnen verlammingen, afname van reflexen, spierzwakte, vertraagd hartritme en een verlaagde bloeddruk optreden. Vermeld wordt dat de neurotoxische effecten van podophyllotoxine maanden kunnen aanhouden⁽¹⁷⁾.

7.4 Beoordeling

7.4.1 Beoordeling thujon

Thujon is een terpenoid keton waarvan twee stereoisomeren bestaan, alfa- en beta-thujon. Thujon is neurotoxisch, waarbij beta-thujon toxischer is dan alfa-thujon. De neurotoxiciteit van thujon wordt toegeschreven aan binding met de GABA-receptor, resulterend in remming van het onderdrukkende effect van GABA op het centrale zenuwstelsel. Dit resulteert in epilepsieachtige convulsies waarbij vasodilatatie, bloeddrukdaling, vertraging van de hartslag en vergroting van de ademhalingsamplitude optreden. Er zijn verschillende, soms letale, vergiftigingen met thujon bevattende oliën uit kruiden beschreven. Dit in aanmerking nemend, maakt dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten thujon bevatten.

7.4.2 Beoordeling kruiden die thujon bevatten

7.4.2.1 *Artemisia cina* (echt wormkruid) en *Artemisia maritima* (zeealsem)

Artemisiasoorten bevatten als werkzame bestanddelen sesquiterpeenlactonen, flavonoïden en vluchtige olie. Van zowel *Artemisia cina* als *Artemisia maritima* is de informatie over de precieze inhoudsstoffen beperkt. De gedroogde bloemknoppen van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* bevatten als belangrijkste werkzame stof santonine, waaraan zowel de toxiciteit als de farmacologische werking deels kunnen worden toegeschreven. De olie uit *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* bevat het neurotoxische thujon, mogelijk als voornaamste bestanddeel. Gegevens over de toxiciteit van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* zijn zeer beperkt. Wel worden gevallen van vergiftiging met *Cinae flos* (bloemknoppen) en santonine beschreven. In een beschrijving van een dodelijke vergiftiging met *Cinae flos* werden braken, maagpijn, convulsies, koude huid, wijde nauwelijks reagerende pupillen, sufheid, slaperigheid en asfyxie als symptomen vermeld. Daarnaast zouden acuut neurotoxische effecten op kunnen treden door de mogelijke aanwezigheid van thujon in de vluchtige olie van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima*.

De schadelijke effecten die kunnen worden toegeschreven aan *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* en mogelijk gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van santonine in combinatie met mogelijke neurotoxische effecten door de aanwezigheid van thujon in de vluchtige olie, maken dat het gebruik van *Artemisia cina* en *Artemisia maritima* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van

Artemisia cina en *Artemisia maritima* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

7.4.2.2 *Crysanthemum vulgare* (boerenwormkruid) of *Tanacetum vulgare* (reinvaren)

Crysanthemum vulgare bevat als belangrijkste werkzame bestanddeel een vluchtige olie die gemiddeld ongeveer 50 % thujon bevat. Gegevens over de acute toxiciteit van *Crysanthemum vulgare* en de vluchtige olie zijn beperkt en gegevens over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Crysanthemum vulgare* zijn niet beschikbaar. Wel worden in de literatuur verschillende, soms letale, vergiftigingen met de olie uit *Crysanthemum vulgare* beschreven. Hierbij traden onder andere effecten op het maagdarmkanaal, bewustzijnsverlies, epileptische aanvallen, onregelmatige hartslag en orgaanschade op. Sterfte kan optreden door het stoppen van de bloedsomloop of de ademhaling of door orgaanschade.

De acuut neurotoxische eigenschappen die kunnen worden toegeschreven aan *Crysanthemum vulgare* en gerelateerd zijn aan (thujon uit) de vluchtige olie maken dat het niet wenselijk dat kruidenpreparaten *Crysanthemum vulgare* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Crysanthemum vulgare* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

7.4.2.3 *Juniperus sabina* (zevenboom)

Juniperus sabina bevat een vluchtige olie die voornamelijk bestaat uit het terpeen sabinen en sabinylacetaat. Daarnaast bevat de olie onder andere terpineen, terpinol, sabinol en thujon. Verder bevat *Juniperus sabina* podophyllotoxine. Gegevens over de toxiciteit van *Juniperus sabina* zijn beperkt tot acute toxiciteit, embryotoxiciteit en beschrijvingen van schadelijke effecten van podophyllotoxine en de olie uit *Juniperus sabina*. De vluchtige olie wordt gezien als het belangrijkste werkzame bestanddeel uit *Juniperus sabina* en stimuleert in proefdieren de gladde spieren in de darm en veroorzaakt gastro-intestinale irritatie. Ook is het sterk irriterend voor de huid, ogen en slijmvliezen. Podophyllotoxine is een potente cytotoxische stof die de celdeling en DNA-synthese remt. Hoewel de olie ook thujon kan bevatten, is uit de geraadpleegde bronnen niet duidelijk geworden of thujon een wezenlijke bijdrage levert aan de toxiciteit van *Juniperus sabina*. Inname van de olie uit *Juniperus sabina* kan ernstige ontstekingen aan de maag en nierbeschadiging veroorzaken. Vergiftiging met de olie of podophyllotoxine kan daarnaast tot bewustzijnsstoornissen, bewusteloosheid en dood door verlamming van de ademhaling leiden. Podophyllotoxine en de olie uit *Juniperus sabina* hebben mogelijk embryotoxische effecten.

De sterk irriterende en acuut neurotoxische eigenschappen die kunnen worden toegeschreven aan *Juniperus sabina* en gerelateerd zijn aan de vluchtige olie en podophyllotoxine maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Juniperus sabina* bevatten. Daarnaast hebben podophyllotoxine en de olie uit *Juniperus sabina* mogelijk embryotoxische effecten en is podophyllotoxine sterk cytotoxisch. Dit pleit voor handhaving van *Juniperus sabina* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8 Overige kruiden (categorie 6)

8.1 Inleiding

In categorie 6 zijn zestien kruiden uit onderdeel II van de bijlage ondergebracht die op basis van een eerste screening naar informatie niet konden worden ondergebracht in één van de vorige categorieën. Voor sommige kruiden was dit omdat er andere werkingsmechanismen of andere actieve componenten aan te wijzen waren, voor andere kruiden omdat er zeer weinig informatie beschikbaar was. De betreffende kruiden en actieve componenten zijn aangegeven in Tabel 9. De kruiden in deze categorie zijn alleen afzonderlijk geëvalueerd (paragraaf 8.2). De beoordelingen en adviezen over al dan niet handhaven van de kruiden in de bijlage zijn opgenomen in paragraaf 8.3.

Tabel 9 Kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten die ingedeeld zijn in categorie 6 'Overige kruiden'

Naam kruid	Actieve component(en)
<i>Brassica nigra</i>	vluchtige olie (bevat allylisothiocyanaat)
<i>Bryonia alba</i>	cucurbitacinen
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	vluchtige olie (bevat ascaridol)
<i>Citrullus colocynthidis</i>	cucurbitacinen
<i>Convolvulus scammonia</i>	hars (bevat jalapine of scammonine)
<i>Dryopteris filix-mas</i>	filicin (bevat floroglucinolen)
<i>Exogonium purga</i> of <i>Ipomoea purga</i>	hars (bevat jalapine en convolvuline)
<i>Ledum palustre</i>	vluchtige olie (bevat ledol en palustrol)
<i>Lycopus europaeus</i>	onbekend
<i>Mallotus philipinensis</i> of <i>Rottlera tinctoria</i>	rottlerine, isorottlerine
<i>Piper methysticum</i>	kavalactonen
<i>Podophyllum peltatum</i>	podophylline, podophyllotoxine
<i>Pulsatilla vulgaris</i> of <i>Anemona pulsatilla</i>	anemonine, protoanemonine
<i>Ricinus communis</i>	ricine
<i>Teucrium chamaedrys</i>	teucrine A
<i>Vinca minor</i>	indolalkaloïden

8.2 Informatie individuele kruiden

8.2.1 *Brassica nigra* (zwarte mosterd), behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad

Bij het NVIC werd in de periode van 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Brassicaceae*, namelijk in 2003. Het was niet duidelijk om welke soort het precies ging en gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Brassica nigra*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Brassica nigra* beschikbaar.

Brassica nigra bevat 1-5 % glucosinolaten, met name sinigrine. Glucosinolaten komen voor in de wortels en groene plantendelen van *Brassica nigra*, maar vooral in de mosterdzaden⁽¹⁸⁾. Wanneer de cellen kapot worden gemaakt, worden in aanwezigheid van water de glucosinolaten door het enzym myrosinase omgezet in allylisothiocyanaat en zwavelverbindingen⁽¹⁸⁾. Mosterdzaad bevat 30-35 % olie die voor ongeveer 80 % uit triglyceriden van onverzadigde vetzuren zoals erucazuur, oliezuur, linolzuur en linoleenzuur bestaat. Mosterdolie wordt verkregen door het persen van mosterdzaden. Contact met water leidt vervolgens tot het vrijkomen van allylisothiocyanaat door bovengenoemde omzetting van glucosinolaten⁽¹⁸⁾. Het is niet aangegeven hoeveel glucosinolaten mosterdolie bevat. Door stoomdestillatie wordt uit mosterdolie een vluchtige olie verkregen die ongeveer 92 % allylisothiocyanaat bevat^(18,109). Er is geen informatie gevonden in de geraadpleegde bronnen over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Brassica nigra*. Allylisothiocyanaten worden snel en bijna volledig opgenomen uit het maagdarmsstelsel⁽¹⁸⁾. Allylisothiocyanaten worden uitgescheiden via melk⁽¹¹⁴⁾.

De werking van *Brassica nigra* wordt vooral toegeschreven aan de (vluchtige) olie uit mosterdzaad. Zowel de olie als het zaad hebben antimicrobiële eigenschappen en een hyperemische werking⁽¹⁸⁾. Het belangrijkste actieve bestanddeel uit *Brassica nigra*, allylisothiocyanaat, werkt cytotoxisch⁽¹⁸⁾.

Mosterdzaad en mosterdolie worden gebruikt als specerij en zijn een normaal onderdeel van de humane voeding. Mosterd wordt bereid door de mosterdzaden droog te malen en vervolgens te mengen met water, azijn en smaakstoffen, of door de mosterdzaden in aanwezigheid van water, azijn en andere smaakstoffen te malen. In het laatste geval laat men de mosterd voor het inmaken eerst rijpen⁽¹¹⁴⁾.

In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen geregistreerd die (stoffen uit) *Brassica nigra* bevatten. In het buitenland werden de zaden van *Brassica nigra* gebruikt als braakopwekkend middel, als counterirritant en als rubefaciens⁽¹⁷⁾. In Hagers Handbuch wordt een aantal specifieke toepassingen van poeder van mosterdzaad in de volksgeneeskunde vermeld. Mosterdpoeder wordt gebruikt in baden bij vaataandoeningen, bij schade door ernstige kou of bevriezing, en voor het stimuleren van het cardiopulmonale systeem. Hiervoor wordt 100-200 gram mosterdpoeder gemengd met koud water en in een stoffen zak gedaan die een aantal malen in het bad wordt gedompeld en uitgewrongen⁽¹⁸⁾. Voetbaden met één tot drie eetlepels mosterdpoeder worden gebruikt

bij hoofdpijn, lichte gevallen van glaucoom, koude voeten en vaataandoeningen. Voor het lokaal stimuleren van de doorbloeding bij longontsteking en borstvliesontsteking wordt een kompres met een mengsel van mosterdpoeder en water gebruikt. Ten slotte wordt het gebruik van mosterdzaad bij spit, huiduitslag, reuma, gewrichtsontsteking en ischias vermeld. Als duur van de behandelingen wordt vijf tot vijftien minuten aangegeven. Bij toepassing in de buurt van het gezicht moeten de ogen gesloten worden⁽¹⁸⁾. Mosterdolie wordt in de volksgeneeskunde inwendig gebruikt als middel tegen darmparasieten, als oordruppels en bij verkoudheid, koorts en griep. In combinatie met andere planten wordt mosterdolie gebruikt bij infecties. In alcohol en zalven wordt mosterdolie in concentraties van 1-3 % gebruikt voor hyperemiseren van de huid⁽¹⁸⁾. Ten slotte wordt vermeld dat de (vluchtige) olie uit *Brassica nigra* gebruikt wordt als counterirritant en als rubefaciens, waarbij de vluchtige olie veel sterker werkt dan de olie⁽¹⁷⁾. Als bijwerking van het gebruik van *Brassica nigra* wordt het mogelijk optreden van contactdermatitis genoemd⁽¹⁸⁾. De vluchtige olie kan conjunctiva irriteren en tranende ogen, hoesten, niezen en astmatische klachten veroorzaken⁽¹⁸⁾. Het gebruik van mosterdzaad wordt afgeraden bij spataderen.

De EMEA heeft een overzicht van acute en (sub)chronische toxiciteitstudies van allylisothiocyanaat in proefdieren gegeven. Een éénmalige orale dosis van 200–400 mg/kg lg voor ratten en 100-800 mg/kg lg voor muizen veroorzaakte groeiremmingen en specifieke verschijnselen van toxiciteit. Eenmalige orale doseringen van 3-50 mg/kg lg voor de muis en 25-400 mg/kg lg voor de rat veroorzaakten verdikking van de slijmvlies van de maag en/of de urineblaas. Aangegeven wordt dat de LD₅₀ van allylisothiocyanaat in de rat 25–200 mg/kg lg bedraagt⁽¹¹⁴⁾. Bij orale toediening van 10-40 mg allylisothiocyanaat/kg lg aan ratten gedurende 5 dagen per week voor 6 weken veroorzaakten alle doseringen een verhoging van het gewicht van de lever en de bijnier. De hoogste dosis veroorzaakte daarnaast een verlaging van lichaamsgewicht, thymusgewicht, bloedglucoseniveaus en immunoglobulineniveaus en histopathologische veranderingen in lever en nieren. Histopathologische veranderingen in de nieren werden in deze studie ook gezien bij dieren die 20 mg allylisothiocyanaat/kg lg werd toegediend. In een andere studie resulteerde toediening van 25 mg/kg lg aan ratten gedurende 60 dagen in een toename van het gewicht van de schildklier. Orale toediening van 12 of 25 mg allylisothiocyanaat/kg lg aan ratten voor 5 dagen per week gedurende 103 weken resulteerde in een afname van het lichaamsgewicht en de gemiddelde levensduur⁽¹¹⁴⁾. Er zijn geen dosisgerelateerde toxiciteitsgegevens voor *Brassica nigra*, mosterdzaad of mosterdolie gevonden in de geraadpleegde bronnen.

De National Toxicology Program (NTP) van de Verenigde Staten heeft aangetoond dat allylisothiocyanaat carcinogeen was voor mannelijke ratten, dat de resultaten onduidelijk waren voor vrouwelijke ratten en dat allylisothiocyanaat niet carcinogeen was voor mannelijke en vrouwelijke B6C3F1-muizen⁽¹¹⁵⁾. De International Agency for Research on Cancer (IARC) concludeerde dat er beperkt bewijs is dat allylisothiocyanaat carcinogeen is in proefdieren en dat er, bij gebrek aan epidemiologische gegevens, geen conclusies getrokken konden worden met betrekking tot de mens. Aangegeven wordt dat er aanwijzingen zijn dat allylisothiocyanaat genotoxisch is in zoogdiercellen, maar dat er geen

informatie is over genetische effecten van allylisothiocyanaat in mensen of proefdieren⁽¹¹⁶⁾.

De EMEA vermeldt dat orale toediening van allylisothiocyanaat aan zwangere muizen, ratten, hamsters en konijnen in doses tot en met 18,5 mg/kg lg geen teratogene effecten had. In ratten werd bij doseringen tot 120 mg/kg lg geen embryotoxiciteit gezien⁽¹¹⁴⁾.

Inname van grote hoeveelheden *Brassica nigra* kan leiden tot buikpijn, misselijkheid, braken en diarree door het vrijkomen van het irriterende allylisothiocyanaat⁽¹⁸⁾. Ook kunnen ernstige ontstekingen aan het maagdarmkanaal, de lever en de nieren optreden⁽¹¹⁷⁾. Bij huidcontact stimuleert allylisothiocyanaat in lage doseringen de doorbloeding van de huid. In hogere doseringen veroorzaakt het ernstige huidirritatie, waarbij het ontstaan van blaren en necrose mogelijk is⁽¹⁸⁾. Ook mosterdolie en mosterdpoeder kunnen roodheid, pijn, contactdermatitis, blaren, zweren, ontstekingen en necrose veroorzaken^(104,105,118). Inademing van allylisothiocyanaat kan leiden tot luchtwegirritaties en mogelijk longoedeem⁽¹⁸⁾. De mosterddamp is irriterend voor de conjunctiva en traanopwekkend⁽¹⁸⁾. In zeer ernstige gevallen kan coma en verlamming van ademhaling en hartslag optreden, maar intoxicatie is zelden letaal⁽⁷²⁾.

8.2.2 *Bryonia alba* (heggerank)

Bij het NVIC werd in de periode van 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Bryonia alba*, namelijk in 2006. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Bryonia alba*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Bryonia alba* beschikbaar.

Bryonia alba bevat cucurbitacinen, trihydroxyoctadecazuren, sterolen en pentacyclische triterpeenderivaten⁽¹⁸⁾. Als belangrijkste werkzame stoffen worden cucurbitacinen aangegeven⁽²⁹⁾, een structureel diverse groep van triterpenen⁽¹¹⁹⁾. *Bryonia alba* bevat voornamelijk cucurbitacinen die aan glycosiden zijn gebonden^(18,29). De wortels en bessen bevatten meer dan twintig verschillende cucurbitacinen, waaronder cucurbitacine B, D, E, I, J, K en L, bryonine en bryonidine^(18,29-30). Aangegeven is dat de wortels 0,01 %-0,4 % drooggewicht cucurbitacinen bevatten⁽¹⁸⁾. Er is in de geraadpleegde bronnen geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Bryonia alba*.

De wortel van *Bryonia alba* heeft in experimentele diermodellen antitumoractiviteit, die wordt toegeschreven aan cucurbitacinen⁽¹⁸⁾. Cucurbitacine B, D, E en I uit de wortel van *Bryonia alba* werken in vitro cytotoxisch op menselijke tumorcellijnen⁽¹⁸⁾. Vermeld wordt echter dat, gezien de sterke toxiciteit van cucurbitacinen, *Bryonia alba* geen praktische betekenis heeft als antitumormiddel⁽¹⁸⁾. Naast antitumoractiviteit heeft de wortel van *Bryonia alba* een sterk laxerende werking, die eveneens wordt toegeschreven aan cucurbitacinen⁽¹⁸⁾. Het prikkelt het darmslijmvlies, waardoor de peristaltiek van de dunne en dikke darm wordt gestimuleerd. Dit leidt tot spasmen en koliekachtige pijn.

De wortel van *Bryonia alba* wordt in de volksgeneeskunde gebruikt als laxeermiddel, braakmiddel en diureticum⁽¹⁸⁾. Daarnaast wordt aangegeven dat een tinctuur van de

wortels van *Bryonia alba* bij plaatselijk gebruik effectief zou zijn bij hoest, verkoudheid en spierpijn⁽¹⁹⁾. In combinatie met andere middelen wordt de wortel van *Bryonia alba* gebruikt bij aandoeningen aan het maagdarmsstelsel en de luchtwegen, bij reumatische aandoeningen, stofwisselingsstoornissen, leveraandoeningen en bij acute en chronische ontstekingen. Aangegeven wordt dat de werkzaamheid van *Bryonia alba* bij genoemde aandoeningen niet is aangetoond en het gebruik niet verdedigd kan worden⁽¹⁸⁾. In Martindale wordt vermeld dat de wortel van *Bryonia alba* gebruikt werd bij luchtwegontstekingen en andere ontstekingsaandoeningen⁽¹⁷⁾. Als bijwerkingen van het gebruik van de wortel van *Bryonia alba* worden duizeligheid, braken, heftige kolieken, (bloederige) diarree, aambeien, menstruatie, nierschade, krampen en opwinding vermeld⁽¹⁸⁾. Daarnaast zou het abortus op kunnen wekken. Het gebruik tijdens de zwangerschap wordt dringend afgeraden⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn 31 homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Bryonia alba* bevatten. In de meeste gevallen betreft het combinatiepreparaten die worden toegepast bij spier- en gewrichtspijn, koorts, griep, verkoudheid, hoest en keelpijn⁽²⁴⁾. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die cucurbitacinen of *Bryonia alba* bevatten⁽²⁴⁾.

Er zijn geen gegevens voorhanden over de acute toxiciteit van *Bryonia alba*. Voor cucurbitacinen worden de volgende LD₅₀-waarden voor muizen aangegeven⁽¹⁸⁾: voor D, E en I 2 mg/kg lg i.p., voor B 1 mg/kg lg i.p., voor E 340 mg/kg lg oraal en voor D en I 5 mg/kg lg oraal. Voor cucurbitacine glycosiden worden orale LD₅₀-waarden voor de muis van 40 mg/kg lg voor cucurbitacine E-2-O-glucoside en 650 mg/kg lg voor cucurbitacine I-2-O-glucoside gegeven. Zoals vermeld, bevat *Bryonia alba* voornamelijk cucurbitacinen die aan glycosiden zijn gebonden^(18,29). In Hagers Handbuch wordt vermeld dat inname van zes tot acht bessen van *Bryonia alba* door een kind leidde tot vergiftigingsymptomen zoals herhaaldelijk braken en diarree⁽¹⁸⁾. Ook Martindale vermeldt dat inname van de bessen van *Bryonia alba* tot vergiftiging heeft geleid, in sommige gevallen met dodelijke afloop⁽¹⁷⁾. Als dodelijke dosis wordt voor kinderen vijftien bessen en voor volwassenen veertig tot vijftig bessen aangegeven⁽²⁹⁾. Bij het drogen van de plant zou de giftige werking van *Bryonia alba* sterk afnemen⁽²⁹⁾. Een in vitro studie in humane lymfocyten en kankercellijnen liet geen aanwijzingen zien dat de wortels van *Bryonia alba* genotoxische eigenschappen hebben⁽¹²⁰⁾. De wortel van *Bryonia alba* heeft in experimentele diermodellen antitumoractiviteit, die wordt toegeschreven aan cucurbitacinen⁽¹⁸⁾. In de geraadpleegde bronnen is geen informatie gevonden over mogelijke chronische toxiciteit/carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Bryonia alba*.

Het sap van *Bryonia alba* veroorzaakt roodkleuring van de huid, gevolgd door pijnlijke ontsteking met blaasvorming. Bij intensief en langdurig contact kan necrose en verettering optreden. Vermeld wordt dat deze effecten veroorzaakt worden door de cytotoxische werking van cucurbitacinen^(18,29). Vermeld wordt dat orale inname van *Bryonia alba* eerst licht stimulerend werkt en vervolgens in hogere doseringen centraal verlammend. Vergiftiging wordt gekenmerkt door misselijkheid, braken, (bloederige) diarree, duizeligheid, ernstige gastro-enteritis, darmbloedingen, nierbeschadiging en tachycardie⁽²⁹⁾. Sterfte treedt op door de gevolgen van ernstige diarree en braken of door verlamming van de ademhaling⁽²⁹⁾.

8.2.3 *Chenopodium ambrosioides* (var. *anthelminthicum*) (welriekende ganzevoet)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Chenopodium ambrosioides*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Chenopodium ambrosioides*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Chenopodium ambrosioides* beschikbaar.

Chenopodium ambrosioides bevat een vluchtige olie waarvan de belangrijkste inhoudsstof de monoterpeen ascaridol is⁽¹⁸⁾. Het gehalte ascaridol in de vluchtige olie bedraagt 45-70 % en is afhankelijk van het seizoen en de geografische locatie⁽¹⁸⁾. Zo zou bijvoorbeeld het ascaridolgehalte in de olie uit *Chenopodium ambrosioides* uit Mexico lager zijn dan in de olie uit planten uit Europa⁽⁴⁶⁾. Ook het oliegehalte van *Chenopodium ambrosioides* is variabel, met een maximumgehalte van ongeveer 3 % wanneer de plant in volle bloei is en bij het rijpen van de vruchten⁽¹⁸⁾. Er is geen informatie gevonden in de beschikbare bronnen over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Chenopodium ambrosioides*.

De informatie over de werking van *Chenopodium ambrosioides* in de geraadpleegde bronnen is zeer beperkt. De olie verlamt en doodt spoelwormen⁽¹⁸⁾, maar er is geen informatie gevonden over het werkingsmechanisme.

De olie uit *Chenopodium ambrosioides* werd in de volksgeneeskunde gebruikt als anthelminthicum⁽¹⁸⁾. Aangegeven is echter dat het in verband met de toxiciteit, die vooral bij kinderen vaak tot sterfgevallen leidde, tegenwoordig niet meer gebruikt wordt bij mensen⁽¹⁸⁾. Uitwendig wordt de olie gebruikt bij voetschimmel, schrammen en als bescherming tegen horzels⁽¹⁸⁾. Daarnaast wordt *Chenopodium ambrosioides* gebruikt bij maagdarmklachten, voor het stimuleren van de menstruatie en lactatie, bij pijn na de bevalling, bij luchtwegaandoeningen en als abortusmiddel⁽¹⁸⁾. In Centraal- en Zuid-Amerika wordt het kruid gebruikt als specerij⁽¹⁸⁾. Aangegeven wordt dat *Chenopodium ambrosioides* niet gebruikt moet worden door mensen met nier-, lever- of hartaandoeningen⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen geregistreerd die (olie uit) *Chenopodium ambrosioides* bevatten.

Er zijn geen gegevens gevonden over de acute toxiciteit van *Chenopodium ambrosioides* of ascaridol. Voor de vluchtige olie uit *Chenopodium ambrosioides* wordt een LD₁₀₀ van 0,6 ml/kg lg s.c. voor cavia's aangegeven⁽¹⁸⁾. Ingestie van drie druppels olie 's middags en 's avonds gevolgd door zes druppels de volgende ochtend leidde tot sterfte van een kind van twee jaar oud⁽¹⁸⁾. Inname van 10-12 ml olie leidde bij een volwassene tot ernstige vergiftigingsverschijnselen. Symptomen waren in eerste instantie braakneigingen, stoornissen in zicht, gehoor en evenwicht, ongecontroleerde bewegingen en spasmen in armen en benen. Daarna traden langdurige bewusteloosheid en longoedeem op. Herstel vond hierna langzaam plaats en pas na zes maanden was de patiënt weer in staat te werken⁽¹⁸⁾. Wekelijks toediening van 1,2-1,5 mg ascaridol/kg lg aan cavia's gedurende twee tot drie weken, leidde tot degeneratie van de haarcellen in het binnenoor en slechthorendheid⁽¹⁸⁾.

Gegevens over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Chenopodium ambrosioides* in de geraadpleegde bronnen zijn beperkt of

niet aanwezig. Uit twee in vitro studies in humane lymfocyten werd geconcludeerd dat extracten van *Chenopodium ambrosioides* mogelijk genotoxische eigenschappen hebben^(121,122). In een abstract van een in vivo studie uit 1978 wordt vermeld dat wekelijkse behandeling van ratten met subcutane injecties van extracten van *Chenopodium ambrosioides* gedurende 72 weken in meer dan 50 % van de dieren tot tumorvorming leidde⁽¹²³⁾. Nadere informatie over deze studie was niet beschikbaar.

Na ingestie van *Chenopodium ambrosioides* kunnen symptomen ontstaan als misselijkheid, braken en buikpijn⁽⁷²⁾. Daarnaast kunnen tal van andere symptomen optreden waaronder hoofdpijn, ataxie, krampen, convulsies, bewustzijnsdaling, verlamingsverschijnselen, bloeddrukval, tachycardie, ademhalingsproblemen en verhoogde bloedingsneiging onder andere in het harde hersenvlies, de darmen en mesenterische lymfeknopen, waardoor bloedarmoede kan ontstaan. Er kan beschadiging van de gehoorzenuw ontstaan met oorsuizen en doofheid, die soms wel een jaar kan aanhouden. Ook het gezichtsvermogen kan aangetast worden^(72,104,105). Verder kan vervetting van de lever, nieren en milt optreden en verlies van spiercellen en elastische vezels⁽¹⁰⁵⁾. Vergiftiging met *Chenopodium ambrosioides* kan leiden tot coma en sterfte door verlamming van de ademhaling⁽¹⁸⁾. Bij een chronische vergiftiging kunnen bloedstuwingsverschijnselen optreden met oedeem, hyperemie en longemfyseem⁽¹⁰⁵⁾. Ook is de olie irriterend voor de huid en kunnen de pollen hooikoorts veroorzaken⁽¹⁰⁵⁾.

8.2.4 *Citrullus colocynthis* (kolokwint of kwintappel)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Citrullus colocynthis*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Citrullus colocynthis*. Er is beperkte informatie beschikbaar in de aanwezige bronnen over inhoudsstoffen, werking en toxiciteit van *Citrullus colocynthis*.

Citrullus colocynthis bevat citrullol, colocynthine en cucurbitacinen⁽²⁹⁾. Het hoogste gehalte cucurbitacinen wordt gevonden in de rijpe vruchten^(29,30). De zaden bevatten 17-19 % olie, bestaande uit linolzuur (67-73 %), oliezuur (10-16 %), stearinezuur (5-8 %) en palmitinezuur (9-12 %)⁽⁴⁶⁾. Er is geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Citrullus colocynthis*.

De informatie over de mogelijke werking van *Citrullus colocynthis* die beschikbaar is in de geraadpleegde bronnen is zeer beperkt. De vruchten van *Citrullus colocynthis* stimuleren de lever en werken laxerend⁽⁴⁶⁾. Een abstract beschrijft een onderzoek naar mogelijke antidiabetes eigenschappen van *Citrullus colocynthis*. In deze studie stimuleerden alle onderzochte extracten uit zaden van *Citrullus colocynthis* de afgifte van insuline in vitro. Geconcludeerd werd dat deze eigenschap bij zou kunnen dragen aan antidiabetes werking van *Citrullus colocynthis*⁽¹²⁴⁾. Verdere informatie over de werking van *Citrullus colocynthis* is niet gevonden. Cucurbitacinen hebben een sterke laxerende werking door prikkeling van het darmslijmvlies en het stimuleren van de darmperistaltiek⁽¹⁸⁾. Informatie over de andere stoffen in *Citrullus colocynthis* is schaars. Over colocynthine wordt op internet aangegeven dat het een glycoside is en het actieve

bestanddeel van *Citrullus colocynthis*, maar verdere informatie is niet voorhanden. Over citrullol is geen informatie gevonden.

Vermeld wordt dat de vruchten van *Citrullus colocynthis* in de ‘pre-moderne-geneeskunde’ gebruikt werden bij problemen met de menstruatie, bij oedeem, bij geestesziekten en om abortus op te wekken⁽⁴⁶⁾. Als dosering wordt voor de vloeistof geëxtraheerd uit het fruit twee tot vijf *minims* aangegeven (~0,1-0,3 ml)⁽⁴⁶⁾. In de literatuur is aangegeven dat het fruit van *Citrullus colocynthis* in de volksgeneeskunde wordt gebruikt bij diabetes⁽¹²⁴⁾. Een poeder van *Citrullus colocynthis* werd in zalven en pleisters toegepast bij de behandeling van wormen. Als dosering wordt hierbij één tot twee *grains* aangegeven (~65-130 mg)⁽⁴⁶⁾. Het fruit van *Citrullus colocynthis* werkt zeer sterk laxerend, waarbij de darmwand beschadigd kan raken. De zaden van *Citrullus colocynthis* zijn eetbaar en worden verwerkt tot olie⁽⁴⁶⁾. In Nederland zijn zeventien homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Citrullus colocynthis* bevatten. Het betreft (combinatie)preparaten die worden toegepast bij spier- en gewrichtspijn, kneuzingen, verrekking of overbelasting van spieren en bij misselijkheid, indigestie, maagdarmkrampen en ter bevordering van de spijsvertering. Er wordt geen informatie gegeven over eventuele contra-indicaties voor het gebruik van *Citrullus colocynthis*⁽²⁴⁾.

Er is in de geraadpleegde bronnen beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Citrullus colocynthis*. Vermeld wordt dat de gehele plant zeer giftig is⁽²⁹⁾, maar LD₅₀-waarden voor het kruid zijn niet voorhanden. Een bron geeft aan dat anderhalve theelepel niet nader gespecificeerd poeder van *Citrullus colocynthis* dodelijk was⁽¹⁰⁹⁾. Ingestie van 90 g *Citrullus colocynthis* heeft geleid tot braken, hevige buikpijn, overvloedige ontlasting, visusstoornissen, delirium en duizeligheid⁽¹⁰⁵⁾. Voor cucurbitacinen worden de volgende LD₅₀-waarden voor muizen aangegeven⁽¹⁸⁾: voor D, E en I 2 mg/kg lg i.p., voor B 1 mg/kg lg i.p., voor E 340 mg/kg lg oraal en voor D en I 5 mg/kg lg oraal. Voor cucurbitacine glycosiden worden orale LD₅₀-waarden voor de muis van 40 mg/kg lg voor cucurbitacine E-2-*O*-glucoside en 650 mg/kg lg voor cucurbitacine I-2-*O*-glucoside gegeven.

Er is zeer beperkte informatie gevonden over mogelijke genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Citrullus colocynthis*. Een studie in ratten laat zien dat dagelijkse orale toediening van 100 mg/kg lg van een fruitextract van *Citrullus colocynthis* gedurende twintig, veertig of zestig dagen resulteert in een omkeerbare afname van de vruchtbaarheid in mannelijke ratten⁽¹²⁵⁾. Wat betreft carcinogeniteit laat een onderzoek naar de bestanddelen van een preparaat van de zaden van *Citrullus colocynthis* verkregen van nomaden uit de Sahel zien dat het een groot aantal polycyclische aromatische koolwaterstoffen bevatte. Vermeld wordt dat een chronische dermale studie in muizen een dosisafhankelijke carcinogeniteit van het preparaat liet zien⁽¹²⁶⁾.

Vergiftiging met *Citrullus colocynthis* leidt voornamelijk tot gastro-intestinale symptomen. De plant is irriterend voor het darmslijmvlies en werkt sterk laxerend. Vergiftiging veroorzaakt misselijkheid, braken, heftige diarree, buikpijn en ontsteking in de darm. Dit kan leiden tot perforatie van het maag- en/of darmslijmvlies,

buikvliesontsteking en zweren. Daarnaast kunnen stoornissen in de gezichtswaarneming en duizeligheid optreden^(29,46). Bij grotere hoeveelheden kunnen ook levensbedreigende effecten optreden als convulsies, verlamming en circulatoire collaps⁽¹⁰⁴⁾.

8.2.5 *Convolvulus scammonia* (geen Nederlandse naam)

Bij het NVIC werd in de periode van 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Convolvulus* spp., namelijk in 2001. Het was niet bekend over welke soort het precies ging en er zijn geen gegevens over eventuele effecten. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Convolvulus scammonia*. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over de werking en toxiciteit van *Convolvulus scammonia*.

Convolvulaceae bevatten hallucinogenen, indol, isochinoline, pyrrolidine, tropane alkaloiden, hars, fenolzuren en saponines⁽¹⁹⁾. Het gedroogde sap of het hars uit *Convolvulus scammonia* worden gebruikt. Vermeld wordt dat het actieve bestanddeel het glucoside scammonine is, dat ook jalopine genoemd zou worden⁽⁴⁶⁾. Uit twee abstracts in PubMed blijkt dat scammonines aanwezig zijn in de etheroplosbare glycosidefractie van het hars, dat jalopine wordt genoemd⁽¹²⁷⁻¹²⁸⁾. De wortels van *Convolvulus scammonia* bevatten 3-13 % hars⁽¹¹⁰⁾. Verdere informatie over de inhoudsstoffen van *Convolvulus scammonia* is niet voorhanden. Er is geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Convolvulus scammonia*.

Over *Convolvulus scammonia* en het hars uit *Convolvulus scammonia* wordt vermeld dat het een laxerende werking heeft. *Convolvulus scammonia* veroorzaakt een verhoogde secretie door klieren in de darm en werkt irriterend op het maag-darmstelsel⁽⁴⁶⁾. Daarnaast werkt *Convolvulus scammonia* als anthelminthicum.

Er zijn in Nederland geen (homeopathische) geneesmiddelen geregistreerd die *Convolvulus scammonia* bevatten. Op internet wordt het gebruik van het gedroogde sap van *Convolvulus scammonia*, dat wordt verkregen door inkerven van de levende wortel, vermeld. De kwaliteit hiervan is echter wisselend, wat heeft geleid tot het gebruik van scammoniae resina. Dit wordt verkregen door digestie van de gedroogde wortel van *Convolvulus scammonia* met alcohol. Een specifieke toepassing wordt niet genoemd, maar vermeld wordt dat het laxerend en anthelminthisch werkt. Daarnaast geeft deze bron aan dat *Convolvulus scammonia* weinig wordt gebruikt maar zeer effectief is in de behandeling van constipatie, met name bij kinderen⁽⁴⁶⁾. Een andere bron vermeldt dat het hars van *Convolvulus scammonia* in de volksgeneeskunde wordt gebruikt als laxerend middel⁽¹⁹⁾.

Er is geen informatie over acute toxiciteit, genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van *Convolvulus scammonia* of over symptomen bij vergiftiging in de geraadpleegde bronnen.

8.2.6 *Dryopteris filix-mas* (mannetjesvaren)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Dryopteris filix-mas*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Dryopteris filix-mas*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Dryopteris filix-mas* beschikbaar.

Als hoofdbestanddeel van *Dryopteris filix-mas* worden floroglucinolen vermeld. Het mengsel van ether oplosbare stoffen in *Dryopteris filix-mas*, dat met name deze floroglucinolen bevat, wordt rohfilicin of filicin genoemd⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Filicin bestaat voor 50-60 % uit flavaspidinezuur en voor circa 25 % uit filicinezuren. Het gedroogde blad van *Dryopteris filix-mas* bevat 0,08 % floroglucinolen⁽¹⁸⁾. De wortelstok van *Dryopteris filix-mas* bevat minstens 1,5 % filicin⁽¹⁷⁾, dat gezien wordt als de belangrijkste werkzame stof. Er is geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Dryopteris filix-mas*.

De wortelstok van *Dryopteris filix-mas* werkt anthelminthisch. Filicin is cytotoxisch voor met name gladde spiercellen en kan verlamdend werken op gladde spieren⁽¹⁸⁾. Er is in de beschikbare bronnen geen nadere informatie gevonden over het werkingsmechanisme van (stoffen uit) *Dryopteris filix-mas*.

Er zijn in Nederland geen (homeopathische) geneesmiddelen geregistreerd die *Dryopteris filix-mas* bevatten. In de volksgeneeskunde wordt *Dryopteris filix-mas* gebruikt bij pijn aan voeten en benen, bij pijnlijke kraakbeenvorming en bij doorbloedingsproblemen. Het kruid zou werken tegen reuma en ischias wanneer het op het kussen wordt gelegd. De werkzaamheid van deze toepassingen is niet aangetoond⁽¹⁸⁾. Aangegeven wordt dat de wortelstok van *Dryopteris filix-mas* in de diergeneeskunde gebruikt wordt bij worminfecties, maar verdere informatie hierover is niet gevonden⁽¹⁸⁾. Vanwege de geringe therapeutische breedte en het hierdoor frequent optreden van vergiftigingen wordt het gebruik van *Dryopteris filix-mas* als middel tegen worminfecties bij mensen afgeraden⁽¹⁸⁾. Ook zouden de doseringen die worden toegepast in het toxisch bereik liggen⁽¹⁸⁾. Een andere bron voegt hieraan toe dat *Dryopteris filix-mas* moeilijk te doseren is en er sprake is van individuele gevoeligheid⁽³⁰⁾. De wortelstok van *Dryopteris filix-mas* wordt in de volksgeneeskunde toegepast in voetbaden bij reuma, krampaderen en jicht, voor het uitwassen van wonden en als zalf bij aambeien. Het sap uit de wortelstok wordt gebruikt bij brandwonden. Ook de werkzaamheid van deze toepassingen is niet aangetoond⁽¹⁸⁾.

Als bijwerkingen van het gebruik van de wortelstok van *Dryopteris filix-mas* worden schadelijke effecten op het centrale zenuwstelsel vermeld, die mogelijk tot blijvende schade en verlamming van belangrijke functies zoals het ademhalingsstelsel kunnen leiden. Daarnaast kan hyperemie en irritatie in het maagdarmsstelsel optreden, met misselijkheid, braken en diarree tot gevolg⁽¹⁸⁾. Ook worden hoofdpijn, ernstige buikkrampen, dyspnoe, albuminurie, hyperbilirubinemie, duizeligheid, tremor, convulsies, gezichtsstoornissen, tijdelijke of blijvende blindheid, abortus, uitvallen van de ademhaling, bradycardie en hartfalen als bijwerkingen vermeld⁽¹⁷⁾. Vanwege de irriterende werking van extracten van *Dryopteris filix-mas* op de maag wordt inname in een gelatinekapsel of via een sonde aangeraden⁽¹⁸⁾. Het gebruik van wortelstok van *Dryopteris*

filix-mas wordt afgeraden bij oudere mensen en kinderen onder de vier jaar oud en is gecontra-indiceerd bij mensen met bloedarmoede of hart-, lever- en nieraandoeningen, bij diabetici en tijdens de zwangerschap⁽¹⁸⁾.

Er is in de geraadpleegde bronnen beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Dryopteris filix-mas*. LD₅₀-waarden voor het kruid zijn niet voorhanden. Als letale dosis voor filicin wordt 455-485 mg/kg lg muizen aangegeven (route niet vermeld). Voor flavaspidine zuur worden letale doses van 94 mg/kg lg voor de muis i.v. en 690 mg/kg lg oraal voor de muis gegeven⁽¹⁸⁾. Voor mensen wordt voor extractum filicis een letale dosis vanaf 10 gram aangegeven, maar het is niet duidelijk wat de concentratie van werkzame stoffen in dit extract is⁽¹⁸⁾. Een geval van vergiftiging bij een 13-jarige jongen die 2 gram *Dryopteris filix-mas* (blad) had ingenomen is beschreven. Als symptomen worden hoofdpijn, gezichtsstoornissen en een stijging van de bloeddruk en hartslag vermeld⁽¹⁸⁾. Dodelijke vergiftigingen zijn beschreven na sondeapplicatie van 20 ml filmaronolie (bevat 10 % actieve bestanddelen) bij een kind van 2,5 en na sondeapplicatie van 8 en 10 gram filmaronolie bij twee gezonde vrouwen⁽¹⁸⁾. In de geraadpleegde bronnen is geen informatie gevonden over mogelijke genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van (stoffen uit) *Dryopteris filix-mas*.

De eerste symptomen van vergiftiging met *Dryopteris filix-mas* bestaan uit misselijkheid, braken, buikpijn en diarree. Na absorptie kunnen effecten op het centrale zenuwstelsel optreden zoals duizeligheid, hoofdpijn, versuftheid, krampen en in zeldzame gevallen psychoses. Bij ernstige vergiftiging kunnen gezichtsstoornissen en mogelijk blindheid door opticusatrofie optreden. Schade aan hart, bloedsomloop, lever en nier kan optreden. Sterfte treedt op door verlamming van de ademhaling⁽¹⁸⁾.

8.2.7 *Exogonium purga* of *Ipomoea purga* (jalappe)

Bij het NVIC werden in de periode van 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Exogonium purga*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Exogonium purga*. Er is beperkte informatie beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over de inhoudsstoffen, werking en toxiciteit van *Exogonium purga*.

Exogonium purga behoort tot de *Convolvulaceae* (zie ook *Convolvulus scammonia*) die hallucinogenen, indol, isochinoline, pyrrolidine, tropane alkaloiden, hars, fenolzuren en saponines bevatten⁽¹⁹⁾. Het hars uit *Exogonium purga* bevat ongeveer 55 % niet in ether oplosbare glycosiden (convolvuline) en ongeveer 7 % in ether oplosbare glycosiden (jalapine)⁽¹⁸⁾ en komt voor in alle delen van het kruid. De knol van *Exogonium purga* bevat 5-20 % hars⁽¹⁸⁾.

De harsglycosiden uit *Exogonium purga* hebben een sterk laxerende werking. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door directe effecten van de glycosiden. Het effect zou echter ook veroorzaakt kunnen worden door omzetting van de glycosiden in de dunne darm in onder andere vrije hydroxyvetzuren die, vermoedelijk via vrijmaken van histamine, de darmmusculatuur stimuleren⁽¹⁸⁾.

Vermeld wordt dat uit het hars uit de wortels van *Exogonium purga* jalap gemaakt wordt, dat werkzaam zou zijn bij constipatie, pijn en koliek in de darmen en darmtraagheid⁽¹⁰⁹⁾. In Martindale wordt echter aangegeven dat jalap de gedroogde knol van *Exogonium purga* is⁽¹⁷⁾. Hagers Handbuch geeft aan dat zowel knol als hars werden gebruikt als laxerend middel, maar dat het gebruik tegenwoordig verouderd is gezien de zeer drastische werking die vaak gepaard gaat met krampachtige pijn⁽¹⁸⁾. In de volksgeneeskunde wordt het hars van *Exogonium purga* ook gebruikt bij colitis, kolieken, dysenterie, pijn in de darmen en bij reuma⁽¹⁸⁾. Als dosis wordt voor het hars 0,1-0,3 gram aangegeven, met een maximum van 0,5 gram per dosis en 1,5 gram per dag. Voor de knol wordt een dosis van 0,5-1 gram vermeld met een maximum van 1,5 gram per dosis en 4,5 gram per dag⁽¹⁸⁾. Bij hogere doses (> 1 gram *Exogonium purga*-knol) heeft het gebruik niet alleen effecten op de dunne darm, maar ook op de dikke darm. Dit kan leiden tot pijn, misselijkheid en ontsteking van het darmslijmvlies⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen die *Exogonium purga* bevatten geregistreerd. Het gebruik van *Exogonium purga* tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd.

Er is in de geraadpleegde bronnen beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Exogonium purga*. LD₅₀-waarden voor het kruid zijn niet voorhanden. Vermeld wordt dat bij inname van meer dan 1 g van de knol of 0,3 g hars van *Exogonium purga* buikpijn, pijnlijke stoelgang en misselijkheid kunnen optreden⁽¹⁸⁾. Poeder van de plant kan lokale irritatie en ontstekingen veroorzaken op de slijmvliezen. Inhalatie van het poeder kan leiden tot niezen en hoesten. Op de intacte huid heeft het geen invloed^(103,105). Vergiftigingsverschijnselen veroorzaakt door de harsglycosiden zijn maagpijn, braken, koliekpijn en waterige diarree die bij inname van grote hoeveelheden lang kan aanhouden. Er is geen informatie over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van *Exogonium purga* gevonden in de beschikbare bronnen.

8.2.8 *Ledum palustre* (moerasrozemarijn)

Bij het NVIC werd in de periode van 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Ledum* spp., namelijk in 2003. Het was niet bekend over welke soort het precies ging en er zijn geen gegevens over eventuele effecten. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Ledum palustre*. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over de inhoudsstoffen, werking en toxiciteit van *Ledum palustre*. Sinds genetische analyse heeft aangetoond dat de planten in het geslacht *Ledum* tot het geslacht *Rhododendron* behoren is *Ledum palustre* hernoemd tot *Rhododendron tomentosum*⁽⁴⁶⁾. In de literatuur wordt echter nog vaak (ook) de naam *Ledum palustre* gebruikt.

Alle delen van *Ledum palustre* bevatten terpenen⁽⁴⁶⁾. De bladeren van *Ledum palustre* bevatten vluchtige olie in percentages tot 2,5 %. De olie bevat de sesquiterpenen ledol en palustrol⁽³⁰⁾. Er is geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid of het werkingsmechanisme van (de stoffen uit) *Ledum palustre*.

Ledum palustre werd in het verleden gebruikt als alternatief voor hop bij het brouwen van bier⁽⁴⁶⁾. De bladeren van *Ledum palustre* worden gebruikt om thee van te zetten, die

werkzaam zou zijn bij hoest, keelontsteking, verkoudheid, astma, buikpijn, spijsverteringsproblemen en nieraandoeningen^(46,109). In Nederland zijn 27 homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Ledum palustre* bevatten. Het betreft vooral combinatiepreparaten, die onder andere worden toegepast bij insectensteken, kwallenbeten, huidirritatie en spier- en gewrichtspijn⁽²⁴⁾.

Er is in de geraadpleegde bronnen beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Ledum palustre*. LD₅₀-waarden voor het kruid zijn niet voorhanden. Bij inname van *Ledum palustre* kan irritatie van het maagdarmkanaal ontstaan met braken, heftige diarree en gastro-enteritis⁽¹¹⁷⁾. Als eerste symptomen van overdosering met *Ledum palustre* worden duizeligheid en bewegingsstoornissen vermeld, die gevolgd worden door spasmen, misselijkheid en bewusteloosheid⁽⁴⁶⁾. Verder is beschreven dat ledol in eerste instantie stimulering van het centrale zenuwstelsel veroorzaakt, waardoor psychomotorische opwinding en convulsies kunnen ontstaan⁽¹⁰³⁾. Dit kan worden gevolgd door hevig zweten, perioden van sufheid, slaperigheid, bedwelming en flauwte, evenwichtsstoornissen, gewrichtspijnen en spierkrampen die gevolgd kunnen worden door verlamming. Ook ontstekingen of beschadigingen van de nieren en urinewegen zijn gemeld en bovendien kan abortus worden opgewekt^(105,117). Er is geen informatie gevonden over genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van *Ledum palustre*.

8.2.9 *Lycopus europaeus* (wolfsfoot)

Lycopus europaeus is al eerder beoordeeld door het RIVM in 2004⁽⁶⁾. Deze beoordeling is grotendeels overgenomen in de huidige rapportage. Er is niet gezocht naar meer recente informatie, afgezien van recente meldingen van intoxicaties in de Toxicologische Informatie en Kennisbank van het NVIC.

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Lycopus europaeus*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Lycopus europaeus*. In een aantal van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Lycopus europaeus*. Het betreft vooral informatie over de actieve stoffen en over de geclaimde werking.

Lycopus europaeus bevat onder andere luteoline-7-glucoside, luteoline-7-glucuronide, rozemarijnzuur, cafeïnezuur en xanthine oxidase. *Lycopus europaeus* vindt toepassing in kruidenpreparaten die claimen te werken als middel met endocriene effecten, zoals bij de behandeling van de symptomen van hyperthyroïdie en bij mastodynie (pijn en spanningsgevoel in de borstklier), met antigonadotrope effecten (helpt bij premenstrueel syndroom, PMS), voor verlaging van het prolactinegehalte, en voor inhibitie van de perifere deïodinerings van T₄. Daarnaast worden aan *Lycopus europaeus* anticarcinogene, antimutagene, pijnstillende en cardioactieve effecten toegeschreven, zou het werkzaam zijn als perifere vasoconstrictor en wordt het gebruikt bij koorts.

Lycopus europaeus zou gecontra-indiceerd zijn bij normale schildklierfunctie, bij onderfunctioneren van de schildklier, bij schildkliervergroting zonder functiestoring

(euthyreote struma) en tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding. Dit laatste omdat het de aanmaak van borstvoeding zou verminderen. Inname van middelen met *Lycopus europaeus* kan de diagnostiek van de schildklier beïnvloeden (jodiumblokkade). Middelen met *Lycopus europaeus* moeten niet gelijktijdig worden gebruikt met schildklierhormonen.

Gegevens over de toxiciteit van *Lycopus europaeus* zijn beperkt. Er zijn slechts enkele gegevens uit toxiciteitstudies met dieren beschikbaar. Er wordt een LD₅₀-waarde genoemd van 20-22 g/kg lg in mannelijke muizen na intraveneuze toediening. Daarnaast wordt vermeld dat herhaalde toediening van *Lycopus europaeus*-extract aan ratten heeft geleid tot een toename in het gewicht van de bijnieren. Er zijn geen gegevens gevonden na chronische blootstelling of over eventuele carcinogeniteit of reproductietoxische effecten. In één mutageniteitsstudie werd waargenomen dat luseoline-7-glucoside micronucleï in lymfocyten induceerde.

Op internet zijn gegevens gevonden over ongewenste bijwerkingen na gebruik van *Lycopus europaeus* bevattende middelen. Er wordt melding gemaakt van het mogelijk optreden van ademhalingsproblemen of een beklemmend gevoel in keel of borst, pijn op de borst, netelroos, huiduitslag, of gezwollen huid. Bij langdurig gebruik kan vergroting van de schildklier optreden en vertraging van de hartslag. Overmatige inname kan leiden tot een mogelijk schadelijke afname van de schildklierfunctie. Daarnaast wordt gemeld, dat gedurende de eerste week van de behandeling met *Lycopus europaeus* de klachten kunnen toenemen. Abrupt stoppen met de inname van *Lycopus europaeus* kan leiden tot een versterking van de klachten, en verhoging van thyroid stimulerend hormoon (TSH) en prolactinesecretie.

Er wordt gewaarschuwd voorzichtig te zijn met het gebruik van *Lycopus europaeus* bij primair of secundair hypopituitarisme, hypofyse adenoma, primair of secundair hypogonadisme, TSH-stimulerende tumoren of gerelateerde aandoeningen. *Lycopus europaeus* moet niet genomen worden bij osteoporose. Daar *Lycopus europaeus* de hartslag kan verlagen, moet voorzichtigheid worden betracht bij systolische dysfunctie of hartfalen. In de Commissie E-monografie van *Lycopus europaeus* wordt aangegeven dat bij gebruik interactie op zal treden met het jodiummetabolisme. Daarnaast kunnen, als gevolg van de cardioactieve werking van *Lycopus europaeus*, de volgende interacties met medicijnen optreden: interferentie en/of antagonisme met anti-aritmica, antagonisme van betablokkers, potentiëring van hartglycosiden en toenemend risico op hypokalemie, in combinatie met depolariserende spierrelaxantia is er een risico op aritmieën, en er is interactie mogelijk met nitraten en met calciumblokkers. Er wordt met nadruk gemeld, dat bij een dagelijkse inname van *Lycopus europaeus* de leeftijd en het lichaamsgewicht van belang zijn voor een juiste dosering, en dat de optimale schildklierhormoonspiegel persoonsafhankelijk is.

8.2.10 *Mallotus philipinensis* of *Rottlera tinctoria* (kamala)

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Mallotus philipinensis*. Er is geen WHO- of

ESCOMP-monografie gewijd aan *Mallotus philipinensis*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie beschikbaar.

Mallotus philipinensis bevat onder andere hartglycosiden (waaronder corotoxigeninrhamnoside; zie ook hoofdstuk 3), looistoffen (vooral tannine en ellagitannine), phloroglucinolderivaten (vooral rottlerine, ook wel mallotoxine of kamaline genoemd, en isorottlerine), triterpenen en kamlolenzuur⁽¹⁸⁾. Uit de trichomen (plantenharen) en klieren van de vruchten van *Mallotus philipinensis* wordt kamala gemaakt, een roodbruin poeder zonder geur of smaak⁽¹⁸⁾. Kamala bevat onder andere rottlerine en isorottlerine, hars en was. In de beschikbare bronnen is geen informatie voorhanden over de absorptie en biobeschikbaarheid van deze bestanddelen.

Kamala werkt als anthelminthicum en heeft een laxerende werking⁽¹⁸⁾. Rottlerine en isorottlerine zijn de actieve anthelminthische stoffen uit *Mallotus philipinensis* en deze werking zou (deels) toegeschreven kunnen worden aan remming van succinaatdehydrogenase⁽¹⁸⁾. Extracten van *Mallotus philipinensis* hebben een antimicrobiële werking⁽¹²⁹⁾. Verder zijn er aanwijzingen dat kamala-extracten en rottlerine cytotoxiciteit en celdood kunnen veroorzaken in diverse kankercellijnen^(18,130). Bovendien remt rottlerine oedeemvorming in muizenoren (een maat voor de tumorpromotende effecten) door de tumorpromotor 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetaat (TPA)⁽¹⁸⁾. Dit zou kunnen komen door remmende effecten van bestanddelen van *Mallotus philipinensis* op proteïnekinasen^(18,131). Verder zijn er aanwijzingen dat bestanddelen van *Mallotus philipinensis* de productie van nitroxiden kunnen remmen. Relatief grote hoeveelheden nitroxiden kunnen gevormd worden bij ontstekingen en kunnen tot weefselschade leiden⁽¹³²⁾. Hoewel *Mallotus philipinensis* cardenoliden bevat zijn er geen aanwijzingen dat *Mallotus philipinensis* effecten op het hart heeft.

In de (traditionele) humane geneeskunde wordt kamala op verschillende plekken in de wereld gebruikt als antiwormmiddel, bij de behandeling van tumoren, lepra, stoornissen aan de urinewegen, constipatie en als anticonceptie. Uitwendig wordt kamala gebruikt voor bloedstolling en bij diverse huidaandoeningen⁽¹⁸⁾. *Mallotus philipinensis* is een ingrediënt van diverse Aziatische kruidenmedicijnen die gebruikt worden als bijvoorbeeld laxeermiddel en antiwormmiddel, orale anticonceptie en middel bij huidziektes⁽¹⁹⁾. De verse of gedroogde bladeren zouden gebruikt worden in middelen tegen vermoeidheid, verkoudheid en bedplassen. Ook zouden de bladeren gebruikt worden in uitwendige middelen voor de behandeling van huidaandoeningen, schimmelinfecties en (brand)wonden⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen op basis van *Mallotus philipinensis* geregistreerd (augustus 2008)⁽²⁴⁾. Kamala zou ook in verschillende delen van de wereld in de diergeneeskunde gebruikt worden bij infecties van (landbouw)huisdieren met diverse wormen. Hierbij wordt opgemerkt dat kamala weinig bijwerkingen vertoont, maar dat de werkzaamheid als antiwormmiddel ook onzeker is⁽¹⁸⁾.

Er is in de geraadpleegde bronnen beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Mallotus philipinensis*. Er is alleen een i.v. LD₁₀₀-waarde van 0,105 mg/kg lg voor het cardenolide corotoxigeninrhamnoside voor de kat voorhanden. In ratten veroorzaakte hars

uit *Mallotus philipinensis* een significant laxerend effect na een orale dosis van 120 mg/kg lg. Er werden geen epitheelcellen of erythrocyten aangetroffen in de feces⁽¹⁸⁾. Na orale toediening van 0,2 tot 8 gram Kamala werd in tien van de veertien honden diarree waargenomen en braakten acht van de veertien honden⁽¹⁸⁾. Kikkers stierven enige dagen na de toediening van 0,02 g kamala (in 0,2 ml olijfolie) en 0,02 g rottlerine (in 0,2 ml olijfolie) in de lymfezak in de buik⁽¹⁸⁾. Orale toediening van 2 of 3 gram kamala gedurende enkele dagen veroorzaakte bij honden een darmontsteking en albuminurie⁽¹⁸⁾.

Voor kamala is een antifertiele werking aangetoond in ratten en in cavia's. Orale toediening van 750 mg kamala gedurende vier weken resulteerde in ratten in een afname van het aantal zwangerschappen tot 10 % in vergelijking met 100 % in onbehandelde ratten. In de veertig dagen hierna (zonder kamalatoediening) traden in 65 % van de ratten zwangerschappen op in vergelijking met 90 % in onbehandelde ratten. Uit deze studie werd geconcludeerd dat de antifertiele effecten reversibel zijn en verklaard kunnen worden door een afname van het aantal paringen⁽¹⁸⁾. De werkzame antifertiele bestanddelen van kamala zijn rottlerine en in mindere mate isorottlerine⁽¹⁸⁾. In een recente studie waarin vrouwtjesratten gedurende dertig dagen via gavage blootgesteld werden aan 50, 75 en 100 mg etherextract van zaden van *Mallotus philipinensis*/kg lg/dag werden verschillende schadelijke effecten op reproductieparameters waargenomen. Behandeling met 100 mg extract/kg lg/dag veroorzaakte onder andere een significante daling van serumgehalten van follikelstimulerend hormoon, luteïniserend hormoon en estradiol, en een significante daling van de relatieve orgaangewichten van de eierstokken en de baarmoeder. Een significante vermindering van het aantal follikels in de eierstokken (bij 100 mg/kg lg/dag) en van het aantal eisprongen en gele lichamen (*corpi luteum*) (bij 75 en 100 mg/kg lg/dag) werd ook waargenomen. Tevens veroorzaakte de hoogste dosis veranderingen in de lengte van de oestruscyclus. Ook werd een dosisgerelateerde daling in het aantal zwangere ratten en het aantal implantatieplaatsen waargenomen⁽¹³³⁾. In de geraadpleegde literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden voor mogelijke mutagene of chronische/carcinogene effecten van (stoffen uit) *Mallotus philipinensis*.

In een klinische studie werden 25 kinderen in de leeftijd van 1,5 tot 12 jaar met een lintworminfectie behandeld met kamala. Kinderen tot 5 jaar kregen doseringen van 1 g, kinderen vanaf 5 jaar van 2 g, tweemaal daags gedurende 2 dagen (wijze van toediening niet vermeld). De feces werden gedurende een maand onderzocht en slechts bij één kind werden er eitjes waargenomen. Als bijwerkingen werden lichte misselijkheid, braken en een ongecontroleerde stoelgang gerapporteerd. Ook werd één maand na de behandeling een significante daling van het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed (van 14,9 tot 8,5 %) vastgesteld⁽¹⁸⁾. Berichten over ernstige vergiftigingen zijn niet voorhanden, het enige wat beschreven is in de literatuur is misselijkheid, braken, gastro-enteritis en bloederige diarree⁽¹⁸⁾.

8.2.11 *Piper methysticum* (kava kava)

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 drie informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Piper methysticum*, namelijk twee in 2001 en één in 2002. Gegevens over eventuele effecten zijn niet voorhanden. Er is een WHO-monografie en een ESCOP-monografie gewijd aan *Piper methysticum*⁽¹³⁴⁻¹³⁵⁾. Ook in

diverse handboeken en overige monografieën is informatie over *Piper methysticum* beschikbaar.

Piper methysticum bevat kavalactonen (kavapyronen) in alle delen van de plant. Er zijn minstens achttien verschillende kavalactonen bekend. De wortels bevatten de hoogste gehalten. Het totale kavalactonengehalte in *Piper methysticum* ligt meestal boven de 5 % en de meest voorkomende kavalactonen zijn kavaïne, methysticine, desmethoxyyangonine, dihydrokavaïne, dihydromethysticine en yangonine. *Piper methysticum* bevat ook flavonoïden, flavokavines, bornyl cinnamaat en N-cinnamoyl pyrrolidine alkaloiden^(17,134-135). Er zijn beperkte gegevens over de biobeschikbaarheid van deze stoffen beschikbaar. De biobeschikbaarheid van kavalactonen uit een mengsel of extract is hoger dan die van individuele kavalactonen⁽¹⁸⁾. Na orale toediening van diverse kavalactonen werden maximale plasmagehalten gemeten na dertig minuten (muis), vijftien minuten en twee uur (rat, twee maxima) en tussen veertig minuten en enkele uren (hond). De bijbehorende halfwaardetijden varieerden van ongeveer één uur in de muis tot enkele uren in de hond⁽¹⁸⁾. Na orale toediening werd tot 50 % van de individuele kavalactonen uitgescheiden via de urine in de vorm van gehydroxyleerde metabolieten⁽¹³⁶⁾. Kavalactonen kunnen de bloed-hersenbarrière passeren⁽¹⁸⁾.

Kavalactonen zijn de actieve stoffen uit *Piper methysticum*. Voor *Piper methysticum* worden bij mensen licht stimulerende, geestverruimende, sedatieve, angstverminderende, krampverlichtende, pijnverlichtende, spierontspannende, neuroprotectieve en lokaal anesthetische eigenschappen gerapporteerd^(17-18,134,137-138). Traditioneel worden de wortels van *Piper methysticum* gebruikt voor de bereiding van kava-kavadrink. Hiertoe worden deze gekauwd of gemalen en wordt de pulp geweekt in koud water of kokosmelk⁽¹³⁶⁾. De drank wordt gebruikt vanwege zijn geestverruimende werking en bij onder andere zenuwaandoeningen, slaapstoornissen, astma, reuma, maagpijn, als hulp bij het afvallen, als diureticum en bij chronische blaasontsteking, syfilis en gonorroe. De werkzaamheid bij deze toepassingen is niet bewezen⁽¹⁸⁾. In de kruidengeneeskunde wordt de wortel gebruikt als een diureticum, ontsmettend middel, rubefaciens of opwekkend middel⁽¹⁹⁾. Ook wordt *Piper methysticum* gebruikt bij rusteloosheid en angst- en stressgerelateerde stoornissen. *Piper methysticum* wordt ook toegepast in homeopathische geneesmiddelen tegen onder andere toestanden van opwindings of grote vermoeidheid en pijn aan de urinewegen⁽¹⁷⁾. In Nederland is één homeopathisch geneesmiddel geregistreerd waarvan *Piper methysticum* een bestanddeel is. Er is geen specifieke therapeutische indicatie voor dit homeopathische geneesmiddel en er zijn geen contra-indicaties en bijwerkingen gerapporteerd (augustus 2008)⁽²⁴⁾. Zwangerschap, borstvoeding, leverbeschadiging, verhoogde alcoholconsumptie, allergie voor *Piper methysticum* en depressies worden genoemd als contra-indicaties voor het gebruik van *Piper methysticum* in één of meerdere bronnen^(16-17,134-135). Wanneer symptomen van leverschade optreden moet behandeling met *Piper methysticum* gestaakt worden⁽¹³⁵⁾. *Piper methysticum* kan de werkzaamheid van stoffen die op het centrale zenuwstelsel aangrijpen, zoals alcohol, barbituraten en psychofarmacologische agentia, versterken^(16-17,134). Ook zou *Piper methysticum* motorische reflexen, rijvaardigheid en het aansturen van zware machines nadelig beïnvloeden^(16-17,134). Dit wordt echter ontkend in de ESCOP-monografie⁽¹³⁵⁾.

Er zijn diverse acute orale toxiciteitsgegevens beschikbaar voor (bestanddelen uit) *Piper methysticum*. In muizen en ratten werden na blootstelling aan een extract uit de wortels van *Piper methysticum* (70 % kavalactonen) achtereenvolgens een vermindering van de beweeglijkheid, ataxie en sedatie, zijligging met verminderde reflexen, bewusteloosheid en dood door ademstilstand geobserveerd. De toegediende doses waren 770-2800 mg/kg lg voor de muis en 770-2100 mg/kg lg bij de rat⁽¹⁸⁾. Als LD₅₀-waarde werd > 1500 mg/kg lg voor de rat en de muis vermeld⁽¹⁸⁾. In andere bronnen werd 16 g/kg lg voor de rat en 1,8 g/kg lg voor de kat gerapporteerd voor een kava-kavaextract dat 70 % kavalactonen bevat⁽¹³⁶⁾. Bij de muis werden na orale toediening van dihydrokavaïne en dihydromethysticine vergelijkbare symptomen gezien als na toediening van een extract uit de wortels van *Piper methysticum*⁽¹⁸⁾. Voor kavaïne, dihydrokavaïne, methysticine, dihydromethysticine, desmethoxyyangonine en yangonine zijn orale LD₅₀-waarden van > 800 mg/kg lg voor de muis gerapporteerd⁽¹⁸⁾.

Ook enkele subchronische toxiciteitstudies zijn beschikbaar voor (bestanddelen uit) *Piper methysticum*. Ratten en honden werden gedurende 26 weken oraal blootgesteld aan een extract uit de wortels van *Piper methysticum* (70 % kavalactonen) in doseringen van, respectievelijk, 20, 80 en 320 mg/kg lg/dag en 8, 24 en 60 mg/kg lg/dag. In de hoogste dosesgroepen werden geringe histopathologische veranderingen in de lever en nieren waargenomen. De middelste dosering werd door beide diersoorten zonder effecten verdragen⁽¹⁸⁾. In ratten die gedurende 3 maanden i.p. 50 mg/kg lg/dag dihydromethysticine toegediend kregen, werden geen schadelijke effecten waargenomen⁽¹⁸⁾. In katten werden na enkele weken i.p. toediening van kavaïne en dihydromethysticine in hoeveelheden van 50 mg/kg lg per dag (6 dagen per week) schilfers en korsten waargenomen, in het bijzonder op de voetkussens en op de huid rond de bek en ogen. Ook werd een droge huid en haaruitval waargenomen. Deze symptomen verdwenen 1 tot 2 weken na het stoppen van de behandeling⁽¹⁸⁾.

Een beperkte beschrijving van een reproductietoxiciteitstudie in ratten is beschikbaar. Dihydromethysticine (50 mg/kg lg, i.p. toediening drie maal per week gedurende drie maanden) veroorzaakte geen teratogene effecten in de nakomelingen⁽¹⁷⁾. Verder zijn er geen gegevens over reproductietoxiciteit beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Een *Piper methysticum* extract dat 70 % kavalactonen bevat, was niet genotoxisch in een bacteriële mutageniteitstest (Ames-test) in concentraties tot 2,5 mg/plaat en in een in vivo mutageniteitstest in muizen (micronucleustest) in concentraties tot 600 mg/kg lg^(17,134). *Piper methysticum*-extract was ook negatief in een in vivo micronucleus test in muizen en twee Ames-testen uitgevoerd door het National Toxicology Program (NTP) van de Verenigde Staten. Een chronische toxiciteit/carcinogeniteitsstudie is uitgevoerd door het NTP, maar de resultaten van deze studie zijn nog niet gerapporteerd⁽¹³⁹⁾.

In de mens zijn verschillende effecten gerapporteerd na (langdurig) gebruik van kava-kavadrink of andere *Piper methysticum*-bereidingen. Dit waren onder meer een oppervlakkige anesthesie in de mond, huidveranderingen zoals allergische huidreacties, schilfervorming, erytheem, huiduitslag, haaruitval en (tijdelijke) geelkleuring van huid en nagels, oedeemvorming rond en roodkleuring van de ogen, stoornissen aan het

gezichtsvermogen en het gehoor, problemen met slikken en ademen, maagdarmklachten, vermindering van de eetlust en gewichtsverlies, apathie, athetose (onwillekeurige buig- en strekbewegingen van vingers en tenen), ataxie (een onzekere en zwalkende manier van lopen), uitputting, roesachtige slaap, evenwichtsstoornissen en hoofdpijn. Andere beschreven symptomen zijn kortademigheid, pulmonaire hypertensie, nierfunctiestoornissen en hematologische veranderingen (zoals leukopenie en thrombocytopenie)^(18,134,137-138).

In 2002 is een aantal rapporten verschenen over ernstige levertoxiciteit die in verband kan worden gebracht met het gebruik van producten die *Piper methysticum* bevatten. Het Duitse Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) berichtte over 40 Duitse gevallen van overwegend ernstige leverschade na gebruik van *Piper methysticum* of kavaïne bevattende middelen⁽⁵⁾. Het Britse Committee on Safety of Medicines (CSM) van de Medicines Control Agency (MCA), thans Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), onderzocht 68 gevallen (waaronder de Duitse gevallen) van leverproblemen waarvan vermoed werd dat deze geassocieerd waren met gebruik van *Piper methysticum*. Dit betrof gevallen van leverfalen resulterend in 6 levertransplantaties en 3 gevallen van sterfte⁽¹³⁶⁾. De klachten traden over het algemeen 3 maanden na het beginnen van het gebruik van *Piper methysticum* op. Het CSM classificeerde het oorzakelijke verband tussen *Piper methysticum* en de leverproblemen in 14 gevallen als ‘waarschijnlijk’, in 29 gevallen als ‘mogelijk’, in 19 gevallen als ‘niet te bepalen’ en in 5 gevallen als ‘onwaarschijnlijk’ (blijkbaar is één geval niet geclassificeerd). In een pilotstudie naar het gebruik van *Piper methysticum* in een aboriginalgemeenschap werd bewijs van leverschade (verhoging van het leverenzym gamma-glutamyl transferase) gemeten in zware gebruikers (gemiddeld 310 g/week) van traditionele kavabereidingen. De lichtere gebruikers (gemiddeld 100 g/week) hadden een lichte verhoging van het leverenzym gamma-glutamyl transferase⁽¹³⁶⁾. Het CSM concludeerde op basis van bovenstaande gegevens dat *Piper methysticum* geassocieerd is met levertoxiciteit en dat levertoxiciteit kan optreden in gebruikers van *Piper methysticum*-preparaten en -supplementen. Op basis van de beschikbare gegevens was het echter niet mogelijk om een dosisresponsrelatie vast te stellen, noch het mechanisme achter de toxiciteit⁽¹³⁶⁾. Het CSM achtte directe toxiciteit met metabole activering een aannemelijk mechanisme, maar kon (door gebrek aan een duidelijke dosisresponsrelatie) een immunologische reactie niet uitsluiten⁽¹³⁶⁾. Alhoewel in Nederland tot op dat moment geen gevallen van levertoxiciteit waren gerapporteerd, vormden deze rapportages, ondanks de bovengenoemde onzekerheden daarin, de aanleiding om in 2003 *Piper methysticum* toe te voegen aan onderdeel II (toen nog onderdeel III) van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten⁽⁵⁾.

8.2.12 *Podophyllum peltatum* (voetblad, meiappel of eendvoet), met uitzondering van de vruchten

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 zes informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Podophyllum peltatum*, namelijk één in 2001, twee in 2006 en drie in 2007. Twee klachten betroffen het gebruik van podophyllotoxine bevattende producten tegen bestrijding van genitale wratten. Een volwassen vrouw

ontwikkelde misselijkheid en een man ontwikkelde ernstige ulceraties na gebruik van het product. Over de andere informatieverzoeken zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Podophyllum peltatum*. De informatie over *Podophyllum peltatum* in handboeken en monografieën is beperkt.

Podophyllum peltatum bevat 2-12 % hars, met name in de wortels en wortelstokken^(18-19,30). De hars, die ook podophylline wordt genoemd, bevat 20 % podophyllotoxine^(18,30). Podophyllotoxine wordt zowel na orale als dermale toediening goed opgenomen⁽¹⁴⁰⁾. Er zijn geen verdere gegevens gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Podophyllum peltatum*. Podophyllotoxine is ook aanwezig in *Juniperus sabina*, die eveneens is opgenomen in de lijst verboden kruiden (zie paragraaf 7.3.3).

De podophyllotoxine bevattende hars wordt gezien als het belangrijkste werkzame bestanddeel van *Podophyllum peltatum*. Zowel de hars als podophyllotoxine werken cytotoxisch en remmen de celdeling en DNA-synthese⁽¹⁴⁰⁾. Dit leidt tot zowel celschade als weefschade.

In de volksgeneeskunde worden de wortel en de hars gebruikt als laxermiddel en als middel om de speeksel- en galproductie te verhogen⁽¹⁹⁾. Daarnaast worden (extracten van) de wortels uitwendig gebruikt voor de behandeling van wratten. Dagelijkse doseringen van 1,5-3 gram (vloeibaar extract van) de wortels en 2,5-7,5 gram tinctuur worden hierbij aangegeven^(16,19). Er zijn in Nederland drie homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Podophyllum peltatum* bevatten. Hierbij is geen toepassing aangegeven⁽²⁴⁾. Tevens zijn in Nederland zes receptplichtige geneesmiddelen geregistreerd die podophyllotoxine bevatten en worden gebruikt voor de behandeling van anogenitale wratten⁽²⁴⁾. Martindale vermeldt het gebruik van zowel *Podophyllum peltatum*-hars als podophyllotoxine voor de behandeling van anogenitale wratten. Aangegeven wordt dat podophyllotoxine niet gebruikt moet worden bij de behandeling van wratten op slijmvliesen. De wratten worden behandeld met een tinctuur die 10-25 % hars of 0,5 % podophyllotoxine bevat of met een crème die 0,15 % podophyllotoxine bevat^(17,24).

Mogelijke bijwerkingen van het gebruik van podophyllotoxine zijn roodheid, pijn en oppervlakkige zweervorming. Ook kan systemische toxiciteit optreden. Het gebruik van podophyllotoxine is gezien de cytostatische eigenschappen en systemische absorptie bij lokaal gebruik gecontra-indiceerd bij zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding⁽²⁴⁾. Hierbij wordt aangegeven dat er enkele meldingen (van beperkte kwaliteit) zijn van schadelijke effecten in de mens bij het gebruik van podophyllotoxine tijdens de zwangerschap⁽²⁴⁾.

De toxische plantendelen van *Podophyllum peltatum* zijn met name de wortelstokken^(104,141). De vruchten van *Podophyllum peltatum* zijn het minst toxisch, maar de onrijpe vruchten kunnen soms laxerend werken⁽¹¹⁷⁾. In de overige bronnen is echter geen informatie gevonden over mogelijke schadelijke effecten van de vruchten van *Podophyllum peltatum*. De toxiciteit van *Podophyllum peltatum* wordt, net als de werkzaamheid, voornamelijk toegeschreven aan (bestanddelen van) de hars. Er zijn geen LD₅₀-waarden gevonden voor (de hars uit) *Podophyllum peltatum*. Aangegeven wordt dat een dosis van 350 mg letaal kan zijn voor de mens⁽¹⁴⁰⁾. Voor podophyllotoxine worden de

volgende LD₅₀-waarden vermeld: 8,7 mg/kg lg i.v., 15 mg/kg lg i.p., 8 mg/kg lg s.c. en 3 mg/kg lg i.m. voor de rat; 30 mg/kg lg i.p., 24,6 mg/kg lg s.c.⁽¹⁴⁰⁾ en 90 mg/kg p.o voor de muis⁽¹⁴²⁾. De hars van *Podophyllum peltatum* en podophyllotoxine veroorzaken mogelijk foetale sterfte en misvormingen, vroeggeboortes en abortus bij mensen⁽¹⁴⁰⁾. Embryotoxiciteit (niet nader gespecificeerd) door podophyllotoxine in ratten werd gezien na dagelijkse i.p. doses van 5 mg/kg lg, maar niet na dagelijkse topicale dosering van 0,21 mg/kg lg⁽¹¹³⁾. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen dat *Podophyllum peltatum* mutagene of carcinogene eigenschappen heeft.

Zowel plaatselijk als oraal gebruik van *Podophyllum peltatum* kan tot ernstige en mogelijk dodelijke vergiftiging leiden. De hars van *Podophyllum peltatum* is sterk irriterend voor huid, ogen en slijmvliezen. Daarnaast kan gebruik van grote doses hars leiden tot misselijkheid, braken, buikpijn, diarree en ontstekingen in het maagdarmkanaal⁽¹⁷⁾. Bij vergiftiging kunnen centrale neurotoxische effecten waaronder psychoses, hallucinaties, verwarring, duizeligheid, stupor, ataxia, attaque en coma optreden. Perifeer kunnen verlammingen, afname van reflexen, spierzwakte, ademhalingsproblemen, vertraagd hartritme en verlaagde bloeddruk optreden. Vermeld wordt dat bepaalde neurotoxische effecten van podophyllotoxine maanden kunnen aanhouden⁽¹⁷⁾. Ten slotte kan vergiftiging met de hars van *Podophyllum peltatum* leiden tot trombocytopenie, leukopenie, nierfalen en levertoxiciteit⁽¹⁷⁾.

In de literatuur zijn enkele gevallen van vergiftiging na toediening van podophylline bevattende producten beschreven. Inname van 25 ml van een 25 %-podophyllineoplossing door een 38-jarige man leidde tot langdurige paralytische ileus en parese met areflexie. Ook was er sprake van ernstige neuropathie en myopathie. Ongeveer 5 weken na inname was er een maximum van deze effecten. De man bleef gedurende 5 maanden in het ziekenhuis en werd daarna overgeplaatst naar een plek waar hij langdurige verzorging kreeg⁽⁷²⁾. Een 2-jarig meisje ontwikkelde convulsies met verlies van reflexen en coma 6 uur na inname van 10 ml van een 8 % podophyllineoplossing. Na inname van ongeveer 10 ml van een 25 %-podophyllineoplossing, ontwikkelde een 18-maanden oud kindje metabole acidose en coma. Na ongeveer 26 uur ontstond ook beenmergdepressie. Na 30 dagen werd progressieve cerebrale atrofie met demyelinatie geconstateerd. Na 6 maanden was er gedeeltelijk herstel, desondanks werd er gedurende de volgende 2 jaar ernstige ontwikkelingsachterstand geconstateerd⁽⁷²⁾. Een 17-jarig meisje stierf na applicatie van 90 ml van 17,5 %-podophyllineoplossing op het vulvavaginale gebied na laserverwijdering van genitale wratten (symptomen niet beschreven)⁽⁷²⁾.

8.2.13 *Pulsatilla vulgaris* of *Anemona pulsatilla* (wildemanskruid of paarse anemoon)

Bij het NVIC werd in de periode 2000-2007 één informatieverzoek ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Pulsatilla vulgaris*, namelijk in 2002. Gegevens over eventuele effecten zijn niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Pulsatilla vulgaris*. Er is beperkte informatie over *Pulsatilla vulgaris* beschikbaar in een aantal handboeken en monografieën.

Pulsatilla vulgaris hoort bij het geslacht van de *Ranunculaceae* (ranonkelfamilie). *Pulsatilla vulgaris* bevat protoanemonine (tot 0,1 %), anemonine en ranunculine. De wortels bevatten 1,5-1,9 % saponine^(18,30). Ranunculine is een glycoside en wordt enzymatisch gehydrolyseerd tot het lacton protoanemonine. Protoanemonine kan dimerizeren tot anemonine. Bij het drogen van *Pulsatilla vulgaris* neemt het protoanemoninegehalte af, maar de mate waarin dit gebeurt, is niet bekend⁽¹⁸⁾. Er is in de beschikbare bronnen geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Pulsatilla vulgaris*.

Protoanemonine wordt gezien als de belangrijkste werkzame stof van *Pulsatilla vulgaris*. Ook anemonine wordt als werkzame stof gezien. Het is niet duidelijk in hoeverre saponine bijdraagt aan de werking en toxiciteit van *Pulsatilla vulgaris*. Protoanemonine heeft een antibiotische werking op bacteriën in vitro en een koortswerende werking in proefdieren⁽¹⁸⁾. Protoanemonine remt in concentraties van 20 en 40 mg/kg lg de motiliteit van muizen, maar het is niet duidelijk of deze verminderde motiliteit veroorzaakt wordt door een sederend effect of dat dit indirect komt door een lokaal irriterend effect dat veroorzaakt dat de muizen minder bewegen om pijn te vermijden⁽¹⁸⁾. Verder wordt vermeld dat protoanemonine antimutageen werkt tegen uv-straling en diverse chemicaliën. Verdere informatie over de werking van (stoffen uit) *Pulsatilla vulgaris* is niet gevonden⁽¹⁸⁾.

Er zijn in Nederland negen homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Pulsatilla vulgaris* bevatten. Dit betreft onder andere combinatiepreparaten die worden toegepast bij keelpijn, hoest, verkoudheid en hooikoorts. Contra-indicaties en bijwerkingen worden niet vermeld. In Nederland zijn geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die (stoffen uit) *Pulsatilla vulgaris* bevatten⁽²⁴⁾. *Pulsatilla vulgaris* zou in de volksgeneeskunde gebruikt worden bij onder andere aandoeningen aan de geslachtsorganen, urinewegen, huid, slijmvliezen en het maagdarmsstelsel. *Pulsatilla vulgaris* wordt ook gebruikt in kruidenpreparaten voor de behandeling van zenuwstoornissen, bloedsomloopstoornissen, stoornissen aan de geslachtsorganen en goedaardige prostaathypertrofie⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Hierbij wordt vermeld dat de verse plant niet gebruikt zou moeten worden, behalve in homeopathische bereidingen⁽¹⁸⁾. Homeopathische preparaten op basis van *Pulsatilla vulgaris* zouden gebruikt worden bij onder andere mazelen, netelroos, kiespijn en oorpijn, aandoeningen aan slijmvliezen, ademhalingsapparaat en spijsvertering⁽¹⁰⁹⁾. Daarnaast wordt de tinctuur gebruikt bij catarrale aandoeningen van de ogen, catarrale diarree, hoofdpijn en zenuwpijn⁽¹⁰⁹⁾.

Als bijwerkingen van *Pulsatilla vulgaris* worden hoesten, niezen, misselijkheid, braken, buikpijn, jeuk in de urinebuis, irritatie bij het urineren en bloed in de urine genoemd. Deze klachten komen overeen met het lokaal irriterende karakter van protoanemonine⁽¹⁸⁾. Preparaten van verse *Pulsatilla vulgaris* en preparaten die protoanemonine bevatten kunnen ernstige irritaties aan de huid en de slijmvliezen veroorzaken die gepaard kunnen gaan met jeuk, uitslag, roodheid en puistjes. Inwendig gebruik van hoge doseringen kan resulteren in irritaties aan de nieren en aan de urinewegen⁽¹⁶⁾. Deze plant mag absoluut niet gebruikt worden bij zwangerschap^(16,18).

Er zijn zeer weinig toxiciteitsgegevens uit dierstudies beschikbaar voor (bestanddelen van) *Pulsatilla vulgaris*. Honden kunnen door de inname van 15 gram verse plant binnen zes uur sterven. Ook wanneer de honden blootgesteld worden aan de plant via wonden of beschadigde huid kunnen de dieren vergiftigd worden. Sectie op honden heeft uitgewezen dat *Pulsatilla vulgaris* ontstekingen van het slijmvlies van het maagdarmkanaal en hyperemie (overmatig bloedgehalte) van de nieren veroorzaakt⁽¹⁸⁾. Een LD₅₀-waarde van 190 mg/kg lg is gerapporteerd voor de muis, maar de route is onbekend⁽¹⁴³⁾. Protoanemonine veroorzaakt in dierexperimenten eerst stimulering en daarna verlamming van het centrale zenuwstelsel. Abortussen en vruchtbeschadigende effecten zijn waargenomen in dieren die tijdens het grazen protoanemoninehoudende planten gegeten hebben⁽¹⁶⁾. Hagers Handbuch verwijst naar een artikel waarin wordt vermeld dat protoanemonine carcinogene effecten vertoonde in dierproeven⁽¹⁸⁾. Hier is echter in de overige geraadpleegde literatuur geen verdere onderbouwing voor gevonden.

Protoanemonine veroorzaakt bij mensen bij orale inname direct een brandend gevoel in de mond en keel. Hierna kunnen ernstige effecten in het maagdarmkanaal optreden, zoals buikpijn, diarree, ulceraties in het maagdarmkanaal, (bloed)braken en ontstekingen. Het optreden van systemische effecten is zeldzaam, waarschijnlijk omdat door de hevige lokale klachten de blootstelling in het algemeen niet hoog zal zijn. Indien systemische effecten wel optreden, bestaan deze uit stimulatie van het centraal zenuwstelsel met opwinding en onrust, gevolgd door depressie met versuffing en verlamming van de ademhaling. In dierstudies is cardiotoxiciteit aangetoond, dit is echter niet gevonden bij humane intoxicaties. Ook niertoxiciteit is alleen in dieren aangetoond. Verder is protoanemonine huidtend. Na huidcontact kunnen blaren en hyperpigmentatie ontstaan, met jeuk, erytheem, oedeem en contactdermatitis. Ook kan mogelijk absorptie plaatsvinden via de huid. Bij oogcontact kunnen irritatie, tranenvloed en conjunctivitis ontstaan^(72,103,105,117,141,144). Het is niet bekend of preparaten op basis van *Pulsatilla vulgaris* dezelfde eigenschappen hebben als protoanemonine, omdat protoanemonine niet stabiel is en er niets bekend is over de toxiciteit van de omzettingsproducten⁽¹⁸⁾.

8.2.14 *Ricinus communis* (kruisboom of wonderboom)

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 23 informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Ricinus communis*, variërend van geen tot zes informatieverzoeken per jaar. De informatieverzoeken betroffen meestal plantendelen zoals zaden, maar in tenminste vijf gevallen gingen de informatieverzoeken over ricine bevattende preparaten. Voor een drietal informatieverzoeken zijn details over de aard van de klachten bekend. Een 55-jarige man voelde zich niet goed na het kauwen op 1 zaad van *Ricinus communis*. Een volwassen man werkte met zaden (verdere details onbekend) van *Ricinus communis* en had last van zijn ogen. Een volwassen vrouw was blootgesteld aan *Ricinus communis* (onbekend of het plantenmateriaal of een ricine bevattend preparaat betrof). Ze ontwikkelde pijnlijke huidontsteking. Of deze klachten ook daadwerkelijk door blootstelling aan *Ricinus communis* komen is niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Ricinus communis*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Ricinus communis* beschikbaar.

Ricinus communis bevat giftige toxalbumines (zogenaamde lectines, waarvan ricine de voornaamste is) in alle plantendelen⁽¹⁴⁵⁾. De zaden zijn de giftigste onderdelen van de plant en hiervoor worden ricinegehaltenes van 0,15-3 %^(30,145) vermeld. De zaden van *Ricinus communis* bevatten ongeveer 50 % olie. Uit de zaden wordt 'wonderolie' (in het Engels *castor oil*) gewonnen. Wonderolie bestaat voor het grootste gedeelte uit ricinolzuur (88-90 %) en bevat verder onder andere linolzuur, oliezuur, palmitinezuur, stearinezuur, dihydroxystearinezuur en sporen van triglyceriden^(18,146). De ricine die aanwezig is in de zaden blijft achter in de eiwitpulp die overblijft na het uitpersen van de zaden. Hierdoor bevat wonderolie geen ricine⁽³⁰⁾.

Over de kinetiek van ricine is weinig bekend. Een intacte, harde schil van de zaden voorkomt de absorptie van ricine in het lichaam, maar na ingestie van gekauwde zaden wordt ricine snel opgenomen uit het maagdarmkanaal⁽¹⁴⁵⁾. Ricine kan ook opgenomen worden via beschadigde huid⁽¹⁷⁾. Ricine wordt in het maagdarmkanaal deels afgebroken. Daarom is ricine ongeveer duizend maal toxischer na toediening via parenterale of inhalatoire blootstelling⁽¹⁴⁷⁾. Ricine passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk⁽¹⁴⁵⁾. De absorptie van wonderolie neemt af met een stijgende dosis. Een dosis van 4 gram werd vrijwel geheel geabsorbeerd terwijl bij doses van 50 en 60 gram respectievelijk 64 % en bijna 90 % van de dosis werd uitgescheiden in de feces⁽¹⁴⁶⁾. Bij onvolledige absorptie kan hydrolyse van wonderolie optreden, waarbij glycerol en onder andere ricinolzuur vrijkomen⁽¹⁴⁶⁾.

Ricine wordt door endocytose in de cel opgenomen⁽¹⁴⁷⁾. Na opname kan ricine de ribosomale eiwitsynthese stilleggen, waardoor cellen hun functie niet meer goed kunnen uitvoeren en/of celdood intreedt⁽¹⁴⁵⁾. Ricine kan zo een necrotiserende werking hebben op maag- en darmslijmvlies, lever, nieren, milt en het lymfatische systeem⁽³⁰⁾. Wonderolie is door afwezigheid van ricine vrijwel niet giftig maar werkt in doseringen van 10 gram of meer laxerend. In deze doseringen wordt niet de gehele dosis wonderolie uit de darm geabsorbeerd. Hierdoor kan de absorptie van vetoplosbare voedingstoffen zoals vitamine A en D geremd worden^(18,146). Het vrije ricinolzuur dat ontstaat bij hydrolyse van niet geabsorbeerde wonderolie in de dunne darm stimuleert secretie en remt de terugresorptie van water en zouten in de darm^(18,146). Daarnaast zouden stimulerende effecten van ricinolzuur op de prostaglandinesynthese bij kunnen dragen aan de laxerende werking⁽¹⁸⁾.

Alle plantendelen van *Ricinus communis* kennen wereldwijd vele toepassingen in de volksgeneeskunde. De zaden worden gebruikt voor het afvoeren van wormen in de ingewanden en ook voor geboortebepiering. De zaden worden samen met de bladeren verpulverd en gebruikt in kompressen voor diverse huidaandoeningen, hoofdpijn en oorontsteking. De antimicrobiële activiteit van de zaden zou de werkzaamheid (behalve bij hoofdpijn) kunnen verklaren. Het gebruik van de zaden wordt vanwege de aanwezigheid van ricine voor elke toepassing afgeraden⁽¹⁸⁾. De olie uit *Ricinus communis* wordt uitwendig gebruikt bij bindvliesontsteking en bij vervuiling in het oog. Met olie doordrenkte tampons worden gebruikt bij gonorroe en bij sterke afscheiding. Wonderolie wordt ook gebruikt als laxermiddel bij kortdurende behandelingen van obstipatie. Hierbij wordt een dosis van 10-60 ml voor volwassenen aangegeven^(18,148). Volgens de

Amerikaanse Food and Drug Administration wordt wonderolie over het algemeen beschouwd effectief te zijn in het gebruik als laxeermiddel⁽¹⁴⁸⁾. De olie wordt, vaak in combinatie met een aftreksel van de bladeren van *Ricinus communis*, gebruikt bij huidaandoeningen, verbrandingen, reuma, gewrichtspijn, spit, pijn in de heup, hoofdpijn, waterzucht, bloedstuwning en als menstruatie bevorderend middel. Ook wordt de olie toegepast als oordruppels bij oorontsteking of gehoorproblemen. De effectiviteit van de olie van *Ricinus communis* bij deze toepassingen is niet aangetoond⁽¹⁸⁾. In Nederland zijn twee homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Ricinus communis* bevatten, maar hierbij is geen toepassing aangegeven. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die (olie uit) *Ricinus communis* bevatten (augustus 2008)⁽²⁴⁾.

Als bijwerkingen van het gebruik van de olie uit *Ricinus communis* worden allergische reacties zoals huiduitslag en maagdarmsymptomen zoals irritatie van de maag, misselijkheid, braken, kolieken en hevige diarree vermeld⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Bij langdurig gebruik zou de olie de elektrolytenbalans en de celvernieuwing in de darm kunnen verstoren⁽¹⁸⁾. Het gebruik van olie uit *Ricinus communis* is gecontra-indiceerd bij darmafsluiting, ontstekingen aan de darm, buikpijn met onbekende oorzaak, voor kinderen onder de twaalf jaar en gedurende zwangerschap en lactatie⁽¹⁸⁾. Op grond van het mogelijk verhogen van de kaliumspiegels door de laxerende werking van de olie uit *Ricinus communis* kan het gebruik de werking van hartglycosiden zoals digitalis versterken⁽¹⁸⁾. Antihistaminica kunnen de laxerende werking van de olie versterken⁽¹⁸⁾.

De acute toxiciteitsgegevens voor *Ricinus communis* in de geraadpleegde bronnen betreffen voornamelijk de zaden en de giftige stof ricine. Voor ratten en muizen zijn orale LD₅₀-waarden voor ricine variërend van 20-30 mg/kg lg⁽¹⁴⁷⁾ en i.p. LD₅₀-waarden voor ricine variërend van 0,3-30 µg/kg lg⁽¹⁸⁾ gerapporteerd. Fatale doses variërend van 1 tot 6 zaden voor een kind en 1 tot 20 zaden voor een volwassene zijn gerapporteerd^(17,30,145,147). De geschatte orale letale doses van ricine voor mensen bedragen 0,5-20 mg/kg lg (oraal)^(18,147) en 1-10 µg/kg lg (i.v., i.m. of inhalatoir)⁽¹⁷⁾. In ratten en muizen werden aanwijzingen voor nier-, lever- en schildkliertoxiciteit en oxidatieve stress gevonden in studies waarin de dieren (eenmalig) i.p. 5-25 µg ricine/kg lg toegediend kregen⁽¹⁴⁷⁾. In pony's traden 24 uur na toediening van 2,5 ml ricinusolie/kg lg dikkedarmontstekingen met ernstige histologische schade aan het darmslijmvlies op⁽¹⁸⁾. Groepen hanen kregen (gedurende een niet-gespecificeerde periode) voer waarin 0,5 of 5 % ricinuszaden gemengd waren. In beide groepen werden locomotorische en visuele stoornissen, een abnormale lichaamshouding, verminderde groei, darm-, lever- en nierschade en bloedarmoede waargenomen⁽¹⁸⁾. Er zijn geen gegevens over genotoxiciteit, chronische toxiciteit en reproductietoxiciteit van ricine beschikbaar.

Wonderolie is in 1979 geëvalueerd door de JECFA⁽¹⁴⁶⁾. De JECFA concludeerde dat wonderolie al sinds lange tijd gebruikt wordt als laxeermiddel en dat afgezien van de laxerende effecten, die de absorptie van vetoplosbare nutriënten (onder andere vitamine A en D) kunnen verlagen, geen schadelijke effecten bekend zijn. De JECFA heeft een Acceptable Daily Intake (ADI) van 0,7 mg/kg lg vastgesteld voor wonderolie op basis van een no-effect-level van 4 g (70 mg/kg lg) voor laxerende effecten van wonderolie in

mensen. Hierbij is een grote veiligheidsmarge toegepast omdat er geen adequate chronische toxiciteitstudie beschikbaar was. In een 13-weekse toxiciteitstudie met wonderolie in F344/N-ratten en B6C3F₁-muizen werden geen significante schadelijke effecten gevonden nadat de dieren werden blootgesteld aan concentraties tot 10 % in het voer⁽¹⁴⁹⁾. Uit in vitro genotoxiciteitstudies (Ames-test, Sister Chromatid Exchange-test, chromosomale aberraties, inductie van micronucleï) zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van ricinusolie gebleken⁽¹⁴⁹⁾.

In de literatuur zijn diverse gevallen van vergiftiging met *Ricinus communis* beschreven^(29,145). De toxische effecten treden enkele uren tot enkele dagen na blootstelling op^(17,30). Tijdens het kauwen en het doorslikken van de zaden kan er in de mond en in de keel al een branderig gevoel optreden⁽¹⁴⁵⁾. Acute symptomen in mensen na inname van zaden van *Ricinus communis* kunnen bestaan uit hevige irritatie van het maagdarmkanaal met misselijkheid, hematemesis (braken met bloed), koliek, krampen en diarree. Dit kan leiden tot hevige dorst, acute uitdroging, anurie, verlaging van de bloeddruk en tachycardie, mogelijk met falen van de bloedsomloop^(17,29,145,147). Andere effecten die kunnen worden gezien zijn pupilverwijding, longoedeem, bloed en eiwitten in de urine en verhoogde niveaus van serum creatinine⁽¹⁷⁾. Er kan necrose in verschillende organen optreden, waardoor bijvoorbeeld nierfalen, ademhalingsstilstand en hartfalen kunnen optreden⁽³⁰⁾. Dit alles kan leiden tot een fatale intoxicatie, waarbij de dood meestal na zes tot veertien dagen intreedt⁽¹⁴⁷⁾. Daarnaast kan er ook schade aan het gezichtsvermogen optreden wanneer de ogen blootgesteld worden aan ricine en kunnen de zaden van *Ricinus communis* allergische reacties veroorzaken, zoals de vorming van blaasjes en zwellingen.

8.2.15 *Teucrium chamaedrys* (gamander of wilde salie)

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Teucrium chamaedrys*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Teucrium chamaedrys*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Teucrium chamaedrys* beschikbaar.

Teucrium chamaedrys bevat ongeveer 0,1 % vluchtige olie met als hoofdbestanddelen beta-caryofylleen (ongeveer 20 %) en humuleen (ongeveer 15 %). Daarnaast bevat *Teucrium chamaedrys* iridoïden en diterpeenverbindingen (onder andere dihydroteugine, teucrine A, teugine, teuflin en teuflidine (elk ongeveer 0,05 %))⁽¹⁸⁾. Aangegeven wordt dat verschillende ethanolaftreksels van *Teucrium chamaedrys* 1000-4500 mg/L teucrine A bevatten en dat een geconcentreerd ethanolextract van *Teucrium chamaedrys* ongeveer 7100 mg/l teucrine A bevat⁽¹⁵⁰⁾. Er is in de geraadpleegde bronnen geen informatie gevonden over de biobeschikbaarheid van (stoffen uit) *Teucrium chamaedrys*. De diterpeenverbindingen in *Teucrium chamaedrys* worden door cytochroom P450 enzymen omgezet in hepatotoxische metabolieten^(72,103-104,150).

De werking van *Teucrium chamaedrys* is niet beschreven in de geraadpleegde bronnen. Er is beperkte informatie gevonden over het mogelijke mechanisme van toxiciteit van *Teucrium chamaedrys* en teucrine A. Studies in geïsoleerde rattenhepatocyten laten zien dat de diterpeenfractie van *Teucrium chamaedrys* en teucrine A onder andere glutathiondepletie en celdood veroorzaken⁽¹⁵⁰⁾. Onderzoek van het serum van patiënten

met door *Teucrium chamaedrys* geïnduceerde hepatitis liet zien dat vergiftiging met *Teucrium chamaedrys* tot sensibilisatie kan leiden in gevoelige personen door vorming van autoantilichamen tegen leverenzymen⁽¹⁵⁰⁾.

Teucrium chamaedrys wordt in de volksgeneeskunde gebruikt bij jicht en reuma⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Daarnaast wordt *Teucrium chamaedrys* toegepast voor het bevorderen van de spijsvertering, in afslankmiddelen, bij galaandoeningen, als zweetmiddel en als diureticum⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Het SCF geeft aan dat ethanolextracten van *Teucrium chamaedrys* gebruikt worden in wijnen, bitters en likeuren⁽¹⁵⁰⁾. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Teucrium chamaedrys* bevatten⁽²⁴⁾.

Toxiciteitstudies in ratten en muizen laten zien dat *Teucrium chamaedrys* voornamelijk effecten heeft op de lever. Aangegeven wordt dat de diterpeenverbindingen, met name teucrine A, hier waarschijnlijk verantwoordelijk voor zijn⁽¹⁵⁰⁾. Verschillende studies in muizen met diverse *Teucrium chamaedrys*-extracten of -componenten laten zien dat éénmalige orale toediening van gevriesdroogde thee (1250 mg/kg lg), ethanolextract (2000-4000 mg/kg lg), acetonextract (500 mg/kg lg), diterpeenfractie (125 mg/kg lg) of teucrine A (150 mg/kg lg) celdood kan veroorzaken in de lever⁽¹⁵⁰⁾. In ratten werd na dagelijkse orale toediening gedurende 4 weken van 140 of 1400 mg/kg lg ethanol extract van *Teucrium chamaedrys* (overeenkomend met respectievelijk 1 en 10 mg/kg lg teucrine A) effecten op de lever gezien. Orale toediening van 14 mg/kg lg ethanolextract (0,1 mg/kg lg teucrine A) veroorzaakte geen schadelijke effecten⁽¹⁵⁰⁾. Uit een 13 weken durende orale toxiciteitstudie in ratten werd voor een ethanolextract van *Teucrium chamaedrys* een NOAEL voor levertoxiciteit afgeleid van 56 mg/kg lg/dag, overeenkomend met 0,4 mg teucrine A/kg lg/dag. Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen voor mogelijke mutageniteit, carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van *Teucrium chamaedrys*. Ethanol extracten van *Teucrium chamaedrys* waren in verschillende in vitro testen niet mutageen en induceerden geen chromosoomafwijkingen⁽¹⁵⁰⁾.

Vergiftigingsgevallen door chronische toxiciteit van *Teucrium chamaedrys* zijn beschreven bij in totaal 26 patiënten na inname van 600-1620 mg/dag in de vorm van thee of capsules^(18,150). Het betrof zowel preparaten die alleen *Teucrium chamaedrys* bevatten als combinatiepreparaten⁽¹⁵⁰⁾. De symptomen traden op na gemiddeld 9 weken en bestonden uit hepatitis gekarakteriseerd door geelzucht en verhoogde leverenzymniveaus in het bloed. Na stoppen van het gebruik van *Teucrium chamaedrys* genazen de patiënten na 1,5 tot 6 maanden. Er is echter ook een geval van dodelijke vergiftiging beschreven. Dit betrof een 68-jarige vrouw die gedurende 2 weken dagelijks 3 tabletten had ingenomen van een combinatiepreparaat dat per tablet 150 mg *Teucrium chamaedrys* bevatte^(18,150). Het SCF geeft aan dat een causaal verband tussen deze vergiftigingen en het gebruik van *Teucrium chamaedrys* waarschijnlijk is, maar dat het mechanisme onbekend is⁽¹⁵⁰⁾. In sommige gevallen leidde hernieuwde blootstelling aan *Teucrium chamaedrys* onmiddellijk weer tot hepatitis^(18,150).

8.2.16 *Vinca minor* (kleine maagdepalm)

Vinca minor is al eerder beoordeeld door het RIVM in 2004⁽⁶⁾. Deze beoordeling is grotendeels overgenomen in de huidige rapportage. Er is niet gezocht naar meer recente informatie, afgezien van recente meldingen van intoxicaties in de Toxicologische Informatie en Kennisbank van het NVIC.

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 geen informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Vinca minor*. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Vinca minor*. In diverse van de geraadpleegde handboeken is informatie te vinden over *Vinca minor*. Het betreft met name informatie over de actieve stoffen in *Vinca minor* en over de geclaimde werking.

Vinca minor bevat diverse indolalkaloïden, waaronder vincamine, vinpocetine, apovincamine, vintoperol, vincarubine, vincapront, pervincamine, minovine, vinomine, devincane, vincine en vincadifformine. Van middelen met *Vinca minor* wordt met name geclaimd dat ze de bloedcirculatie in de hersenen verbeteren en aldus goed zouden werken bij onder andere alzheimer, dementie, concentratieproblemen, evenwichtsstoornissen, beroerte, tinnitus (oorsuizen) en duizeligheid. Van *Vinca minor* bevattende preparaten wordt verder geclaimd dat deze werken bij menorrhagie (overmatige menstruele bloeding), wondheling van verbrande ogen, ter voorkoming van glaucoom en ter vermindering van atherosclerotische plaque. In de middeleeuwen schijnt *Vinca minor* gebruikt te zijn tegen hoofdpijn, duizeligheid en geheugenstoornissen. Als bijwerkingen zijn maagdarmklachten en rood aanlopen beschreven. Sommige handboeken vermelden dat overdosering een ernstige bloeddrukdaling tot gevolg zal hebben. Er zijn echter geen gevallen van overdosering beschreven. In een aantal handboeken wordt *Vinca minor* als giftig geclassificeerd.

Van de actieve stoffen staat in de geraadpleegde bronnen het meest vermeld over vincamine en vinpocetine, en dan met name over de werkzaamheid. Over vincamine staat vermeld dat het vasodilerend werkt, en dat inmiddels diverse producten zijn geregistreerd die vincamine bevatten, met als belangrijkste toepassing stimulatie van de bloedsomloop in de hersenen. Van vincamine wordt ook geclaimd dat het een ondersteunende werking op het metabolisme in de hersenen heeft, door bevordering van de bloedtoevoer naar de hersenen en het bevorderen van zuurstof en glucosegebruik. Daarnaast zou vincamine cognitieve functies ondersteunen en het geheugen en de concentratie verhogen.

Er zijn niet veel gegevens over de toxiciteit van vincamine. Acut is het weinig toxisch (orale LD₅₀ in de muis is 1000 mg/kg lg). Gegevens over de chronische toxiciteit ontbreken. Volgens informatie op de internetsite van de FDA betroffen de ingediende toxiciteitstudies in de toelatingsprocedure van vincamine hoofdzakelijk intraveneuze toediening, die maar beperkt bruikbaar zijn voor het vaststellen van de veiligheid na orale opname via voedingsmiddelen. Naast dierstudies waren ook gegevens beschikbaar na intraveneuze toediening van vincamine aan gezonde vrijwilligers. De gerapporteerde bijwerkingen in deze studies waren onder andere fibrillatie, braken, bradycardie, flauwte, trombose in een ader in de arm en tinnitus.

Enigszins in tegenspraak met enkele van de claims, wordt er op etiketten van vincamineproducten vaak gewaarschuwd het niet te gebruiken bij hersenaandoeningen, bij een historie van hartaanvallen, aritmieën, beroertes of verstoring van de elektrolytenbalans. Bovendien wordt aangeraden het in geval van lage of hoge bloeddruk alleen te gebruiken op advies van een arts, de inname te verminderen of te stoppen bij het optreden van misselijkheid, het niet te gebruiken tijdens zwangerschap, borstvoeding of onder de leeftijd van achttien jaar.

Ook van een andere actieve stof, vinpocetine, zijn enkele gegevens beschikbaar, maar voornamelijk over de werkzaamheid, nauwelijks over de toxiciteit. Vinpocetine is de cis(3S,16S)-derivaat van vincamine en wordt gepresenteerd als vergelijkbaar met vincamine, maar twee tot vier maal meer potent en zonder de ongewenste bijwerkingen van vincamine. Evenals vincamine wordt geclaimd dat vinpocetine een ondersteunende werking op het metabolisme in de hersenen heeft, door bevordering van de bloedtoevoer naar de hersenen en het bevorderen van zuurstof en glucosegebruik. Daarnaast wordt geclaimd dat het een vaatverwijdende en bloedverdunnende werking heeft en werkzaam is als antioxidant en bij geheugenproblemen, beroerte, afasie, apraxie, duizeligheid, binnenoorproblemen, hoofdpijn, sensorische gehoorstoornis, dementie en menorrhagie. Gezien de eigenschappen van verhoogde bloedtoevoer en zuurstofvoorziening, wordt aangegeven dat het een positieve werking zal hebben voor skiërs en bergbeklimmers. Ten aanzien van de werkzaamheid wordt vermeld dat inname met voedsel de absorptie verbetert en dat verbetering van klachten pas optreedt na enkele weken gebruik, en alleen zolang vinpocetine wordt ingenomen.

Als bijwerkingen van vinpocetine wordt melding gemaakt van hypotensie, droge mond, misselijkheid, zwakte, tachycardie, verstoring van de darmflora, verstoorde maag, blozen en huiduitslag, netelroos. In een studie met zwangere ratten werd uterusbloeding waargenomen.

8.3 Beoordeling

8.3.1.1 *Brassica nigra* (zwarte mosterd), behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad

Brassica nigra bevat glucosinolaten in de wortels en groene plantendelen maar vooral in de zaden. Wanneer de cellen kapot worden gemaakt, worden de glucosinolaten in aanwezigheid van water door het enzym myrosinase omgezet in allylisothiocyanaat en zwavelverbindingen. Mosterdzaad bevat mosterdolie die door het persen van de zaden verkregen kan worden. Contact met water leidt vervolgens tot het vrijkomen van allylisothiocyanaat door bovengenoemde omzetting van glucosinolaten. De zaden van *Brassica nigra* en ook mosterdolie zijn een onderdeel van de humane voeding en in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten staat bij *Brassica nigra* dan ook vermeld 'behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad'. De werking van *Brassica nigra* wordt vooral toegeschreven aan de olie uit mosterdzaad. Het belangrijkste actieve bestanddeel uit *Brassica nigra*, allylisothiocyanaat, werkt

cytotoxisch. In kortdurende toxiciteitstudies in proefdieren werden voornamelijk effecten op het lichaamsgewicht, de lever en de nieren gezien, naast effecten op diverse andere organen. In de mens kan inname van grote hoeveelheden *Brassica nigra* leiden tot buikpijn, misselijkheid en diarree door het vrijkomen van het irriterende allylisothiocyanaat. Ook kunnen ernstige ontstekingen aan het maagdarmkanaal, de lever en de nieren optreden.

De mogelijke vorming van het sterk irriterende allylisothiocyanaat uit de in *Brassica nigra* aanwezige glucosinolaten, met name tijdens het persen van de zaden tot olie, maakt dat niet kan worden uitgesloten dat het gebruik van *Brassica nigra* in kruidenpreparaten risico's met zich meebrengt. Dit in aanmerking nemend, lijkt het verstandig *Brassica nigra* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.2 *Bryonia alba* (heggerank)

Bryonia alba bevat als belangrijkste werkzame stoffen cucurbitacinen, een structureel diverse groep van triterpenen. Deze cucurbitacinen hebben sterk irriterende effecten op maag- en darmslijmvlies. De wortel van *Bryonia alba* heeft een sterk laxerende werking, die wordt toegeschreven aan cucurbitacinen. Concrete toxiciteitsgegevens voor *Bryonia alba* ontbreken. Wel wordt melding gemaakt van vergiftigingen met dodelijke afloop. Vergiftigingen worden gekenmerkt door misselijkheid, braken, (bloederige) diarree, ernstige gastro-enteritis, nierbeschadiging en tachycardie. Sterfte treedt op door de gevolgen van ernstige diarree en braken of door verlamming van de ademhaling.

De schadelijke eigenschappen van *Bryonia alba* die mogelijk gerelateerd zijn aan de sterk irriterende effecten van cucurbitacinen op het maag- en darmslijmvlies maken dat het gebruik van *Bryonia alba* in kruidenpreparaten risico's met zich mee zou kunnen brengen. Dit pleit voor handhaving van *Bryonia alba* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.3 *Chenopodium ambrosioides* (var. *anthelminthicum*) (welriekende ganzevoet)

Chenopodium ambrosioides bevat een vluchtige olie waarvan de belangrijkste inhoudsstof de monoterpeen ascaridol is. Er is geen informatie beschikbaar over de werking van *Chenopodium ambrosioides* of ascaridol en concrete toxiciteitsgegevens zijn zeer beperkt. Wel worden diverse schadelijke effecten van *Chenopodium ambrosioides* beschreven die waarschijnlijk gerelateerd zijn aan de vluchtige olie. Na ingestie van *Chenopodium ambrosioides* kunnen tal van symptomen optreden zoals misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, ataxie, krampen, convulsies, bewustzijnsdaling, verlamningsverschijnselen, bloeddrukdaling, tachycardie, ademhalingsproblemen en verhoogde bloedingsneiging. Er kan beschadiging van de gehoorzenuw ontstaan met oorsuizen en doofheid, die soms wel een jaar kan aanhouden. Ook kunnen aantasting van het gezichtsvermogen, vervetting van de lever, nieren en milt en verlies van spiercellen optreden. Vergiftiging met *Chenopodium ambrosioides* kan leiden tot coma en sterfte door verlamming van de ademhaling. Bij een chronische vergiftiging kunnen bloedstuwingsverschijnselen optreden met oedeem, hyperemie en longemfyseem. Daarnaast zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar, die wijzen op mogelijke genotoxiciteit en carcinogeniteit van *Chenopodium ambrosioides*.

De schadelijke effecten van *Chenopodium ambrosioides* in combinatie met mogelijke genotoxische of carcinogene eigenschappen maken dat het gebruik van *Chenopodium ambrosioides* in kruidenpreparaten risico's met zich mee zou kunnen brengen. Dit pleit voor handhaving van *Chenopodium ambrosioides* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.4 *Citrullus colocynthis* (kolokwint of kwintappel)

Citrullus colocynthis bevat citrullol, colocynthine en cucurbitacinen. De beschikbare informatie over de mogelijke werking van (stoffen uit) *Citrullus colocynthis* bronnen is zeer beperkt. De vruchten van *Citrullus colocynthis* stimuleren de lever en werken laxerend. Hoewel wordt vermeld dat de gehele plant zeer giftig is, zijn concrete toxiciteitsgegevens niet beschikbaar. Wel worden schadelijke effecten van *Citrullus colocynthis* beschreven die waarschijnlijk gerelateerd zijn aan de sterk irriterende effecten van cucurbitacinen op maag- en darmslijmvlies. Vergiftiging met *Citrullus colocynthis* leidt voornamelijk tot gastro-intestinale symptomen. Bij grotere hoeveelheden kunnen levensbedreigende effecten optreden als perforatie van het maag- en/of darmslijmvlies, convulsies, verlamming en circulatoire collaps.

De mogelijke schadelijke effecten van *Citrullus colocynthis* en de hierin aanwezige cucurbitacinen op met name het maagdarmstelsel maken dat niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Citrullus colocynthis* risico's met zich mee kan brengen. Daarom lijkt het verstandig *Citrullus colocynthis* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.5 *Convolvulus scammonia* (geen Nederlandse naam)

Convolvulaceae bevatten hallucinogenen, indol, isochinoline, pyrrolidine, tropane alkaloiden, hars, fenolzuren en saponines. Vermeld wordt dat het actieve bestanddeel het glucoside scammonine is, dat ook jalopine genoemd zou worden. *Convolvulus scammonia* en het hars uit *Convolvulus scammonia* zouden een laxerende werking hebben. Er is geen informatie over acute toxiciteit, genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit en reproductietoxiciteit van *Convolvulus scammonia* of over symptomen bij vergiftiging beschikbaar in de geraadpleegde bronnen.

Hoewel niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Convolvulus scammonia* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen, zijn er geen argumenten die pleiten voor handhaving van *Convolvulus scammonia* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.6 *Dryopteris filix-mas* (mannetjesvaren)

Dryopteris filix-mas bevat floroglucinolen. Filicin, het mengsel van etheroplosbare stoffen in *Dryopteris filix-mas* dat met name deze floroglucinolen bevat, wordt gezien als het belangrijkste werkzame bestanddeel van *Dryopteris filix-mas*. Er is beperkte informatie beschikbaar over de acute toxiciteit en geen informatie over mogelijke genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van *Dryopteris filix-mas*. Filicin is cytotoxisch voor met name gladde spiercellen en kan verlamdend werken op gladde spieren. Daarnaast worden diverse schadelijke effecten van *Dryopteris filix-mas* op met name het centraal zenuwstelsel beschreven die mogelijk tot blijvende schade en sterfte

kunnen leiden. De effecten op het centrale zenuwstelsel bestaan uit duizeligheid, hoofdpijn, versuftheid en in zeldzame gevallen psychoses. Bij ernstige vergiftiging kunnen gezichtsstoornissen en mogelijk blindheid optreden. Daarnaast kan schade aan het hart, de bloedsomloop, de lever en de nieren en sterfte door verlamming van de ademhaling optreden. Aangegeven wordt dat er sprake kan zijn van individuele verschillen in gevoeligheid voor de effecten van *Dryopteris filix-mas*.

De schadelijke effecten van *Dryopteris filix-mas* op met name het centraal zenuwstelsel die mogelijk tot blijvende schade en sterfte kunnen leiden, in combinatie met mogelijke individuele verschillen in gevoeligheid maakt dat het gebruik van *Dryopteris filix-mas* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van *Dryopteris filix-mas* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.7 *Exogonium purga* of *Ipomoea purga* (jalappe)

Exogonium purga behoort tot de *Convolvulaceae* (zie ook *Convolvulus scammonia*) die hallucinogenen, indol, isochinoline, pyrrolidine, tropane alkaloiden, hars, fenolzuren en saponines bevatten. Het hars uit *Exogonium purga* bevat in ether onoplosbare glycosiden (convolvuline) en in ether oplosbare glycosiden (jalapine) en komt voor in alle delen van het kruid. De harsglycosiden uit *Exogonium purga* hebben een sterk laxerende werking. Concrete gegevens over de toxiciteit van *Exogonium purga* zijn niet beschikbaar, maar in de literatuur worden mogelijke schadelijke effecten van *Exogonium purga* genoemd, die waarschijnlijk gerelateerd zijn aan de werking van de harsglycosiden. Dit betreft buikpijn, pijnlijke defecatie, misselijkheid en lokale irritatie en ontstekingen op de slijmvliezen. Vergiftigingsverschijnselen veroorzaakt door de harsglycosiden zijn maagpijn, braken, koliekpijn en waterige diarree die bij inname van grote hoeveelheden lang kan aanhouden. De mogelijke schadelijke effecten van *Exogonium purga* en hierin aanwezige harsglycosiden op met name het maagdstelsel maken dat het niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Exogonium purga* risico's met zich meebrengt. Daarom lijkt het verstandig *Exogonium purga* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.8 *Ledum palustre* (moerasrozemarijn)

Alle delen van *Ledum palustre* bevatten terpenen. De bladeren van *Ledum palustre* bevatten vluchtige olie die ledol en palustrol bevat. Er is geen informatie beschikbaar over de werking van (de stoffen uit) *Ledum palustre*. Er zijn geen concrete gegevens beschikbaar over acute toxiciteit, genotoxiciteit, chronische toxiciteit/carcinogeniteit of reproductietoxiciteit van *Ledum palustre*. Wel worden schadelijke effecten van *Ledum palustre* beschreven. Inname van *Ledum palustre* kan irritatie van het maagdstkanaal veroorzaken en overdosering heeft schadelijke effecten op het centrale zenuwstelsel. Ook ontstekingen en/of beschadigingen van de nieren en de urinewegen zijn gemeld en bovendien kan *Ledum palustre* abortus opwekken.

De mogelijke schadelijke effecten van *Ledum palustre* op het maagdstkanaal, centrale zenuwstel, nieren en urinewegen maken dat niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Ledum palustre* risico's met zich meebrengt. Daarom lijkt het verstandig *Ledum palustre* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Hierbij zou het kruid aangeduid moeten worden als *Rhododendron*

tomentosum met de vermelding dat het voorheen *Ledum palustre* werd genoemd. Reden hiervoor is dat *Ledum palustre* is hernoemd tot *Rhododendron tomentosum*, nadat genetische analyse heeft aangetoond dat de planten in het geslacht *Ledum* tot het geslacht *Rhododendron* behoren. In de literatuur wordt echter nog vaak (ook) de naam *Ledum palustre* gebruikt.

8.3.1.9 *Lycopus europaeus* (wolfspoot)

Lycopus europaeus vindt toepassing in kruidenpreparaten die claimen te werken als middel met endocriene effecten (voor bijvoorbeeld de behandeling van de symptomen van hyperthyroïdie), met antigonadotrope effecten (voor de verlichting van symptomen van premenstrueel syndroom, PMS), voor verlaging van het prolactinegehalte, en voor inhibitie van de perifere deïodineren van T₄. Gegevens over de toxiciteit van *Lycopus europaeus* zijn beperkt. Aangegeven wordt dat bij langdurig gebruik vergroting van de schildklier en vertraging van de hartslag kan optreden. Overmatige inname kan leiden tot een mogelijk schadelijke afname van de schildklierfunctie. Tevens worden diverse omstandigheden genoemd, waarbij het gebruik van *Lycopus europaeus* zonder toezicht van een arts niet is aan te bevelen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten met schildklier- en hartaandoeningen. Daarnaast kan *Lycopus europaeus* mogelijk interfereren met diverse geneesmiddelen zoals hartglycosiden en betablokkers.

De effecten van *Lycopus europaeus* op de schildklier en het hart in combinatie met mogelijke mogelijke interacties met diverse geneesmiddelen, maken dat het gebruik van *Lycopus europaeus* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kunnen brengen. Dit pleit voor handhaving van *Lycopus europaeus* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.10 *Mallotus philipinensis* of *Rottlera tinctoria* (kamala)

Mallotus philipinensis bevat onder andere rottlerine en isorottlerine. Uit de trichomen (plantenharen) en klieren van de vruchten van *Mallotus philipinensis* wordt kamala gemaakt, dat rottlerine, isorottlerine, hars en was bevat. Kamala werkt als anthelminthicum en heeft een laxerende werking. Verder zijn er aanwijzingen dat kamalaextracten en rottlerine cytotoxiciteit en celdood kunnen veroorzaken in diverse kankercellijnen. Er is beperkte informatie gevonden over de acute toxiciteit van *Mallotus philipinensis* en concrete toxiciteitsgegevens ontbreken. In proefdieren werden effecten op het maagdarmsstelsel zoals diarree, braken en darmontsteking waargenomen na toediening van kamala. Daarnaast is een antifertiele werking van kamala aangetoond in ratten en in cavia's. Berichten over vergiftigingen met *Mallotus philipinensis* in mensen zijn niet voorhanden.

De aanwijzingen dat *Mallotus philipinensis* mogelijk negatieve effecten heeft op de vruchtbaarheid maken dat niet geheel uitgesloten kan worden dat het gebruik van *Mallotus philipinensis* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Daarom lijkt het verstandig *Mallotus philipinensis* te handhaven in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.11 *Piper methysticum* (kava kava)

Piper methysticum bevat kavalactonen (kavapyronen) in alle delen van de plant. Kavalactonen zijn de actieve stoffen uit *Piper methysticum*. Voor *Piper methysticum* worden bij mensen licht stimulerende, geestverruimende, sedatieve, angstverminderende, krampverlichtende, pijnverlichtende, spierontspannende, neuroprotectieve en lokaal anesthetische eigenschappen gerapporteerd. Aan *Piper methysticum* kunnen diverse acuut en (sub-)chronisch toxische eigenschappen toegeschreven worden. In de mens zijn diverse schadelijke effecten gerapporteerd na (langdurig) gebruik *Piper methysticum*, waaronder huidveranderingen, haaruitval, stoornissen aan het gezichtsvermogen en het gehoor, evenwichtsstoornissen, pulmonaire hypertensie, nierfunctiestoornissen en hematologische veranderingen zoals leukopenie en trombocytopenie. Daarnaast is er recentelijk een aantal rapporten verschenen over ernstige levertoxiciteit die in verband kon worden gebracht met het gebruik van producten die *Piper methysticum* bevatten. Ondanks dat het mechanisme hierachter niet geheel duidelijk is en het niet mogelijk was een dosisresponsrelatie vast te stellen, vormde de geconstateerde leverschade in 2003 de aanleiding om *Piper methysticum* op de verbodenkruidenlijst te plaatsen. Aangezien daarna geen nadere onderzoeksgegevens zijn gerapporteerd, kan levertoxiciteit als gevolg van het gebruik van *Piper methysticum* in kruidenpreparaten nog steeds niet uitgesloten worden. Voorgaande maakt dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Piper methysticum* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Piper methysticum* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.12 *Podophyllum peltatum* (voetblad, meiappel of eendvoet), met uitzondering van de vruchten

Podophyllum peltatum bevat hars, met als belangrijkste werkzame stof podophyllotoxine. Zowel de hars als podophyllotoxine werken cytotoxisch en remmen de celdeling en DNA-synthese. De toxiciteit van *Podophyllum peltatum* wordt voornamelijk toegeschreven aan (bestanddelen van) de hars, die met name in wortels en wortelstokken aanwezig is. De vruchten van *Podophyllum peltatum* zijn het minst toxisch, maar de onrijpe vruchten kunnen soms laxerend werken. Zowel plaatselijk als oraal gebruik van *Podophyllum peltatum* kan tot ernstige en mogelijk dodelijke vergiftiging leiden. De hars van *Podophyllum peltatum* is sterk irriterend voor huid, ogen en slijmvliezen en kan schadelijke effecten op het maagdarmkanaal en neurotoxiciteit veroorzaken. Bepaalde neurotoxische effecten van podophyllotoxine kunnen maanden aanhouden. Ook kan vergiftiging met de hars van *Podophyllum peltatum* leiden tot trombocytopenie, leukopenie, nierfalen en levertoxiciteit. Daarnaast heeft podophyllotoxine, en mogelijk ook de hars uit *Podophyllum peltatum*, embryotoxische effecten en werken beiden cytotoxisch.

De sterk irriterende, neurotoxische en mogelijk embryotoxische effecten die kunnen worden toegeschreven aan *Podophyllum peltatum* en gerelateerd zijn aan de hars en podophyllotoxine maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Podophyllum peltatum* bevatten. Voor de vruchten van *Podophyllum peltatum* zijn echter – op laxerende effecten na – geen schadelijke effecten beschreven in de geraadpleegde bronnen. Dit pleit voor handhaving van *Podophyllum peltatum*, met uitzondering van de vruchten, in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.13 *Pulsatilla vulgaris* of *Anemona pulsatilla* (wildemanskruid of paarse anemoon)

Pulsatilla vulgaris hoort bij het geslacht van de *Ranunculaceae* (ranonkelfamilie). *Pulsatilla vulgaris* bevat protoanemonine (tot 0,1 %), anemonine en ranunculine. Protoanemonine wordt gezien als de belangrijkste werkzame stof van *Pulsatilla vulgaris*. Bijwerkingen van *Pulsatilla vulgaris*, waaronder hoesten, niezen, misselijkheid, buikpijn, irritatie bij het urineren en bloed in de urine, komen overeen met het lokaal irriterende karakter van protoanemonine. Preparaten van verse *Pulsatilla vulgaris* en preparaten die protoanemonine bevatten, kunnen ernstige irritaties aan de huid en de slijmvliezen veroorzaken. Er zijn zeer weinig toxiciteitsgegevens uit dierstudies beschikbaar voor (bestanddelen van) *Pulsatilla vulgaris*. Protoanemonine veroorzaakt bij mensen bij orale inname direct een brandend gevoel in de mond en keel. Hierna kunnen effecten in het maagdarmkanaal optreden, zoals buikpijn, diarree, (bloed)braken en ulceraties. Systemische effecten van protoanemonine zullen door de hevige maagdarmklachten niet snel optreden, maar als ze optreden bestaan deze uit eerst stimulatie en dan remming van het centrale zenuwstelsel, waarbij versuffing en verlamming van de ademhaling optreden. Ook bestaat er een risico op abortussen en vruchtbeschadigende effecten. Verder is protoanemonine huidetsend en irriterend voor de ogen. Het is niet bekend of preparaten op basis van *Pulsatilla vulgaris* dezelfde eigenschappen hebben als protoanemonine, omdat protoanemonine niet stabiel is en er niets bekend is over de toxiciteit van de omzettingsproducten.

De bijwerkingen van *Pulsatilla vulgaris* die overeenkomen met het irriterende karakter van het in het kruid aanwezige protoanemonine, in combinatie met de beschreven acuut toxische eigenschappen van protoanemonine, maken dat het gebruik van *Pulsatilla vulgaris* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van *Pulsatilla vulgaris* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.14 *Ricinus communis* (kruisboom of wonderboom)

Ricinus communis bevat giftige toxalbumines (zogenaamde lectines, waarvan ricine de voornaamste is) in alle plantendelen. De zaden zijn de giftigste onderdelen van de plant. Uit de zaden wordt 'wonderolie' gewonnen. Omdat ricine achterblijft in de eiwitpulp die overblijft na het uitpersen van de zaden bevat wonderolie geen ricine. Wonderolie is hierdoor vrijwel niet giftig, maar werkt in doseringen van 10 gram of meer laxerend. Ricine kan de ribosomale eiwitsynthese stilleggen, waardoor cellen hun functie niet meer goed kunnen uitvoeren en/of celdood intreedt. Ricine kan zo een necrotiserende werking hebben op maag- en darmslijmvlies, lever, nieren, milt en het lymfatische systeem. De acute toxiciteitsgegevens voor *Ricinus communis* in de geraadpleegde bronnen betreffen voornamelijk de zaden en ricine. Fatale doses variërend van één tot zes zaden voor een kind en één tot twintig zaden voor een volwassene zijn gerapporteerd. In de literatuur worden diverse gevallen van vergiftiging met *Ricinus communis* beschreven waarbij acute en (sub)chronische toxiciteit optreedt in meerdere organen. Dit kan leiden tot fatale intoxicatie.

De (acuut) toxische effecten die aan *Ricinus communis* kunnen worden toegeschreven en die veroorzaakt worden door remming van de ribosomale eiwitsynthese door ricine maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Ricinus communis* bevatten. Dit pleit voor

handhaving van *Ricinus communis* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. De wonderolie die wordt gewonnen uit de zaden van *Ricinus communis* bevat geen ricine en lijkt, op de laxerende effecten en bijbehorende verstoringen van de absorptie van vetoplosbare nutriënten na, in lage doseringen geen schadelijke effecten te veroorzaken. Eventueel zou wonderolie dus van het verbod uitgesloten kunnen worden ('*Ricinus communis*, met uitzondering van de wonderolie gewonnen uit de zaden').

8.3.1.15 *Teucrium chamaedrys* (gamander of wilde salie)

De belangrijkste stoffen verantwoordelijk voor toxiciteit van *Teucrium chamaedrys* zijn vermoedelijk de in het kruid aanwezige diterpeenverbindingen, met name teucrine A. Studies in geïsoleerde rattenhepatocyten laten zien dat de diterpeenfractie van *Teucrium chamaedrys* en teucrine A onder andere glutathiondepletie en celdood veroorzaken. Er zijn diverse vergiftigingsgevallen beschreven door chronische toxiciteit van *Teucrium chamaedrys* na inname van 600-1620 mg/dag in de vorm van thee of capsules. De symptomen traden op na gemiddeld negen weken en bestonden uit hepatitis gekarakteriseerd door geelzucht en verhoogde leverenzymniveaus in het bloed. Na stoppen van het gebruik van *Teucrium chamaedrys* genazen de patiënten na anderhalf tot zes maanden. Er is echter ook een geval van dodelijke vergiftiging beschreven. In sommige gevallen leidde hernieuwde blootstelling aan *Teucrium chamaedrys* onmiddellijk weer tot hepatitis. Onderzoek van het serum van patiënten met door *Teucrium chamaedrys* geïnduceerde hepatitis liet zien dat vergiftiging tot sensibilisatie kan leiden in gevoelige personen door vorming van autoantilichamen tegen leverenzymen.

De schadelijke effecten op de lever die kunnen worden toegeschreven aan *Teucrium chamaedrys* en mogelijk veroorzaakt worden door de aanwezigheid van teucrine A, maken dat het gebruik van *Teucrium chamaedrys* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kan brengen. Dit pleit voor handhaving van *Teucrium chamaedrys* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

8.3.1.16 *Vinca minor* (kleine maagdepalm)

Vinca minor bevat diverse indolalkaloïden en van middelen met *Vinca minor* wordt voornamelijk geclaimd dat ze de bloedcirculatie in de hersenen verbeteren. Voor het gebruik van *Vinca minor* zijn maagdarmklachten en rood aanlopen als bijwerkingen beschreven. In een aantal handboeken wordt *Vinca minor* als giftig geclassificeerd en wordt vermeld dat een overdosering een ernstige bloeddrukdaling tot gevolg zal hebben. In de geraadpleegde bronnen is zeer beperkte informatie beschikbaar over twee van indolalkaloïden uit *Vinca minor*, namelijk vincamine en vinpocetine. Concrete toxiciteitsgegevens zijn zeer beperkt, maar diverse bijwerkingen (waaronder bradycardie en braken voor vincamine en hypotensie en tachycardie voor vinpocetine) en contra-indicaties (onder andere hersenaandoeningen, diverse hartaandoeningen, zwangerschap en borstvoeding voor vincamine) worden gerapporteerd. Ondanks dat concrete toxiciteitsgegevens ontbreken, zou het gebruik van *Vinca minor* in kruidenpreparaten risico's met zich mee kunnen dragen gelet op de hierboven beschreven bijwerkingen en contra-indicaties. Dit pleit voor handhaving van *Vinca minor* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

9 Discussie en conclusies

9.1 Aanpak

In het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten staat dat kruidenpreparaten geen materiaal mogen bevatten dat geheel of ten dele afkomstig is van planten opgenomen in onderdeel II van de bijlage van dit besluit. Op dit moment (voorjaar 2009) betreft dit 45 kruiden en 1 schimmel. In opdracht van eerst de VWA en later VWS zijn voor al deze zogenoemde verboden kruiden beoordelingen opgesteld, met een advies over handhaving danwel verwijdering van onderdeel II van de bijlage. Al deze beoordelingen zijn tussentijds gerapporteerd aan de opdrachtgevers (voor 5 kruiden in 2004^(6,8) en voor de overige kruiden een deel in 2007⁽¹¹⁻¹²⁾ en een deel in 2008⁽¹³⁻¹⁵⁾). In dit rapport zijn alle adviezen gebundeld om op basis van een volledig overzicht de resultaten beter te kunnen analyseren.

Om de gezondheidsrisico's van de verboden kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten zo efficiënt mogelijk te evalueren zijn de betreffende kruiden en de schimmel eerst, waar mogelijk, op basis van overeenkomstige actieve stof(fen) en/of werkingsmechanisme ingedeeld in één van de onderstaande vijf categorieën:

- categorie 1: kruiden die hartglycosiden bevatten;
- categorie 2: kruiden die tropane alkaloïden bevatten;
- categorie 3: kruiden die overige (niet-tropane) alkaloïden bevatten;
- categorie 4: kruiden die vermeende genotoxische en/of carcinogene componenten bevatten;
- categorie 5: kruiden die thujon bevatten.

Als een kruid niet in één van deze categorieën leek te passen volgde indeling in een 'rest' categorie:

- categorie 6: overige kruiden.

Om te beoordelen of de aanwezigheid van de individuele kruiden in kruidenpreparaten tot schadelijke effecten op de volksgezondheid kan leiden, is informatie nodig over de aanwezigheid van schadelijke stoffen in de kruiden en over de marge tussen de dosis van deze stoffen die wordt ingenomen en de dosis waarbij toxiciteit op kan treden. Deze voor een kwantitatieve risicobeoordeling benodigde informatie was echter voor de verboden kruiden vaak niet of slechts beperkt aanwezig. Dit was met name het gevolg van een gebrek aan informatie over welke planten(delen) en actieve stoffen er precies in de kruidenpreparaten aanwezig zijn (en in welke hoeveelheden), en over het daadwerkelijke gebruik van de kruidenpreparaten. Daarnaast bleef de informatie over toxiciteit meestal beperkt tot gegevens over (enkele) actieve stoffen uit de kruiden en was er vaak geen informatie over de toxiciteit van de kruiden(preparaten) zelf. De uitgevoerde

beoordelingen zijn daarom kwalitatief, gericht op het in kaart brengen van de mogelijke schadelijke of toxische effecten van de betreffende kruiden.

Voor de beoordelingen van de gezondheidsrisico's van de kruiden en de schimmel zijn in eerste instantie de algemene werkingsmechanismen en/of de eigenschappen van de actieve stof(fen) zo veel mogelijk per categorie geëvalueerd. Vervolgens zijn de kruiden en schimmel afzonderlijk beoordeeld, waarbij waar mogelijk gebruik werd gemaakt van de beoordelingen per categorie, in combinatie met meer plantspecifieke informatie.

9.2 Beoordeling per categorie

Per categorie zijn in eerste instantie de algemene werkingsmechanismen en/of de eigenschappen van de actieve stof(fen) uit de verschillende kruiden geëvalueerd. De gekozen aanpak voor de beoordeling van de lijst met verboden kruiden per categorie heeft uit praktische oogpunt goed gewerkt. Voor de kruiden uit de categorieën 1, 2, 4 en 5 bleek dat de algemene eigenschappen van de werkzame stoffen goed gezamenlijk behandeld konden worden.

De kruiden uit categorie 1 bevatten hartglycosiden. Hartglycosiden vormen een grote groep van natuurlijke stoffen die primair farmacologische effecten op de hartspier hebben. Hartglycosiden kunnen ernstige acuut toxische en cardiotoxische effecten veroorzaken, hebben een smal therapeutisch venster waardoor de toxische dosis zeer dicht ligt bij de therapeutische dosis, en vertonen interacties met vele geneesmiddelen.

De kruiden uit categorie 2 bevatten de tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en/of scopolamine. Deze alkaloiden remmen parasympatische functies en kunnen al bij lage blootstellingen acuut neurotoxische effecten veroorzaken (anticholinerg syndroom), hetgeen versterkt kan worden door gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen.

De kruiden uit categorie 4 bevatten vermeende genotoxische en/of carcinogene componenten. Voor zulke componenten is vaak geen blootstellingsgrens af te leiden die als veilig kan worden bestempeld. Ook lage blootstellingen kunnen leiden tot een (klein) additioneel risico op kanker.

De kruiden uit categorie 5 bevatten het terpenoid keton thujon. Thujon is neurotoxisch, resulterend in epilepsieachtige verschijnselen en, mogelijk letale, convulsies.

Voor al deze actieve stoffen (hartglycosiden, tropane alkaloiden, genotoxische en/of carcinogene componenten en thujon) kon vastgesteld worden dat de aanwezigheid in kruidenpreparaten zou kunnen leiden tot ernstige toxische effecten. De aanwezigheid van deze componenten in kruidenpreparaten wordt dan ook onwenselijk geacht.

Voor de kruiden uit categorie 3 kon de toxiciteit in alle gevallen toegewezen worden aan de aanwezigheid van niet-tropane alkaloiden. Deze stoffen hebben vooral cardiotoxische en neurotoxische effecten doordat ze via uiteenlopende mechanismen de werking van

ionkanalen of neurotransmitters beïnvloeden. Het was echter niet mogelijk om voor de betreffende alkaloïden een algemeen werkingsmechanisme aan te geven. Ook de mate van toxiciteit van de diverse niet-tropane alkaloïden, die aanwezig zijn in de kruiden/schimmel in categorie 3 verschilt soms aanzienlijk. Dit maakt dat het niet mogelijk is om deze alkaloïden als groep te behandelen. Mochten er in de toekomst nog meer kruiden beoordeeld worden die niet-tropane alkaloïden bevatten dan kan gekeken worden of er eventueel subcategorieën te onderscheiden zijn. Dit was op dit moment, gezien het relatief geringe aantal kruiden in categorie 3, niet mogelijk.

Omdat categorie 6 als ‘restcategorie’ zeer divers van aard is, zijn de kruiden in deze categorie alleen afzonderlijk geëvalueerd. Op basis van de beoordelingen van de kruiden uit categorie 6 zijn geen redenen naar voren gekomen om uit deze categorie eventuele aanvullende categorieën te vormen. Mochten er in de toekomst nog meer kruiden beoordeeld worden dan kan gekeken worden of dit alsnog mogelijk is.

De indeling in verschillende categorieën kan in de toekomst de beoordeling van andere kruiden vereenvoudigen. Blijkt namelijk op basis van een globale screening naar informatie dat een kruid op basis van actieve stoffen en/of werkingsmechanismen ingedeeld kan worden in categorie 1, 2, 4 of 5, dan zou op basis van een zeer beperkte beoordeling vastgesteld kunnen worden of toevoeging aan onderdeel II van de bijlage wenselijk is. Bij deze beperkte beoordeling zou dan voornamelijk bepaald moeten worden of het aannemelijk is dat gebruik van het kruid in kruidenpreparaten kan leiden tot schadelijke effecten op de gezondheid. Omdat de (mate van) toxiciteit van niet-tropane alkaloïden onderling sterk verschilt, heeft categorie 3 (kruiden die overige (niet-tropane) alkaloïden bevatten) geen duidelijke meerwaarde voor toekomstige beoordelingen. Daarom komt deze categorie te vervallen en worden de betreffende kruiden vooralsnog in de restcategorie ondergebracht:

- categorie 1: kruiden die hartglycosiden bevatten;
- categorie 2: kruiden die tropane alkaloïden bevatten;
- categorie 3: vervallen (kruiden ondergebracht in categorie 6);
- categorie 4: kruiden die vermeende genotoxische en/of carcinogene componenten bevatten;
- categorie 5: kruiden die thujon bevatten;
- categorie 6: overige kruiden.

9.3 Beoordeling individuele kruiden

Op basis van de beoordelingen van de individuele kruiden, al dan niet in combinatie met de evaluaties per categorie, is voor 37 kruiden en de enige schimmel op de lijst met verboden kruiden gepleit voor handhaving in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Reden hiervoor was de aanwezigheid van cardiotoxische hartglycosiden zoals digoxine en digitoxine (7 kruiden), van de neurotoxische tropane alkaloïden atropine, hyoscamine en scopolamine (5 kruiden) van

het neurotoxische thujon (3 kruiden), van carcinogene en/of genotoxische stoffen (3 kruiden), of van overige schadelijke stoffen (19 kruiden en 1 schimmel). Voor 7 kruiden uit de categorie ‘overige kruiden’ is aangegeven dat handhaving verstandig lijkt omdat gezondheidsrisico’s niet kunnen worden uitgesloten. Voor 1 kruid uit diezelfde categorie, namelijk *Convolvulus scammonia*, waren er geen aanwijzingen voor schadelijke of toxische effecten, waardoor handhaving van dit kruid in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten op basis van de beschikbare gegevens niet nodig lijkt.

De beoordelingen van de individuele kruiden lieten zien dat alle kruiden, inclusief die in de oorspronkelijke restcategorie, op basis van de eerste globale screening ingedeeld waren in de juiste categorie, mogelijk met uitzondering van *Juniperus sabina*. Deze plant was oorspronkelijk ingedeeld in de categorie ‘kruiden die thujon bevatten’ (categorie 5). Alhoewel de vluchtige olie uit *Juniperus sabina* thujon kan bevatten, is het niet duidelijk of thujon een wezenlijke bijdrage levert aan de toxiciteit van dit specifieke kruid. Aangezien deze waarschijnlijk meer het gevolg is van de actieve stof podophyllotoxine, zou *Juniperus sabina* op basis van de beoordeling beter passen in de restcategorie.

Daarnaast is nog voor een aantal kruiden, te weten *Chenopodium ambrosioides*, *Colchicum autumnale*, en *Rauwolfia serpentina* en in mindere mate *Brassica nigra* en *Lycopus europaeus*, overwogen of indeling in de categorie met vermeende genotoxische en/of carcinogene componenten (categorie 4) mogelijk geschikter zou zijn. De aanwijzingen voor hun eventuele genotoxiciteit en/of carcinogeniteit worden echter op dit moment onvoldoende sterk geacht om deze kruiden in te delen in categorie 4.

Een overzicht van de op basis van de beoordelingen gegeven adviezen over handhaving danwel verwijdering van de kruiden/schimmel in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten staat in Tabel 10. Bij de adviezen is op basis van de beschikbare toxiciteitsgegevens onderscheid gemaakt tussen kruiden waarvoor het aannemelijk werd geacht dat het gebruik ervan in kruidenpreparaten risico’s met zich mee zou brengen en kruiden waarvoor een risico niet uitgesloten kon worden. Dit onderscheid is ook in de tabel terug te vinden, waarbij de beoordeling in het eerste geval ‘pleit voor handhaving’ en in het tweede geval ‘handhaving lijkt verstandig’ luidt. Tevens is in de tabel de indeling van de kruiden in de verschillende categorieën aangegeven (zie ook paragraaf 9.2).

Tabel 10 Beoordeling van de kruiden/schimmel in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, inclusief (her-)indeling in categorieën

Kruid/schimmel	Beoordeling	Categorie*
<i>Aconitum napellus</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Adonis vernalis</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Artemisia cina</i>	Pleit voor handhaving	5
<i>Artemisia maritima</i>	Pleit voor handhaving	5
<i>Atropa belladonna</i>	Pleit voor handhaving	2
<i>Brassica nigra</i> (behoudens de	Handhaving lijkt verstandig	6

Kruid/schimmel	Beoordeling	Categorie*
toepassing in levensmiddelen van het zaad)		
<i>Bryonia alba</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Cephaelis acuminata</i> of <i>Uragoga granatensis</i> (waaronder <i>Radix Ipecacuanhae</i>)	Pleit voor handhaving	6
<i>Chenopodium ambrosioides</i> (var. <i>anthelminticum</i>)	Pleit voor handhaving	6
<i>Chrysanthemum vulgare</i> of <i>Tanacetum vulgare</i>	Pleit voor handhaving	5
<i>Citrullus colocynthis</i>	Handhaving lijkt verstandig	6
<i>Claviceps purpurea</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Colchicum autumnale</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Convallaria majalis</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Convolvulus scammonia</i>	Geen argumenten voor handhaving	6
<i>Croton tiglium</i>	Pleit voor handhaving	4
<i>Datura stramonium</i>	Pleit voor handhaving	2
<i>Digitalis lanata</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Digitalis purpurea</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Dryopteris filix-mas</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Exogonium purga</i> of <i>Ipomoea purga</i>	Handhaving lijkt verstandig	6
<i>Genista tinctoria</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Hyoscyamus niger</i>	Pleit voor handhaving	2
<i>Juglans regia</i> (behalve de noten)	Pleit voor handhaving	4
<i>Juniperus sabina</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Ledum palustre</i>	Handhaving lijkt verstandig**	6
<i>Lobelia inflata</i>	Handhaving lijkt verstandig	6
<i>Lycopus europaeus</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Mallotus philippinensis</i> of <i>Rottlera tinctoria</i>	Handhaving lijkt verstandig	6
<i>Mandragora officinalis</i>	Pleit voor handhaving	2
<i>Nerium oleander</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Pausinystalia yohimbe</i> of <i>Corynanthe yohimbe</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Piper methysticum</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Podophyllum peltatum</i> (met uitzondering van de vruchten)	Pleit voor handhaving	6
<i>Pulsatilla vulgaris</i> of <i>Anemona pulsatilla</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Ricinus communis</i>	Pleit voor handhaving***	6

Kruid/schimmel	Beoordeling	Categorie*
<i>Rubia tinctorum</i>	Pleit voor handhaving	4
<i>Sarothamnus scoparius</i> of <i>Cystisus scoparius</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Scopolia carniolica</i>	Pleit voor handhaving	2
<i>Solanum dulcamara</i>	Handhaving lijkt verstandig	6
<i>Strophantus kombé</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Strychnos nux-vomica</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Teucrium chamaedrys</i>	Pleit voor handhaving	6
<i>Urginea maritima</i> of <i>Scilla maritima</i>	Pleit voor handhaving	1
<i>Vinca minor</i>	Pleit voor handhaving	6

* Categorie 1: kruiden die hartglycosiden bevatten; Categorie 2: kruiden die tropane alkaloiden bevatten; Categorie 3: vervallen (kruiden ondergebracht in categorie 6); Categorie 4: kruiden die vermeende genotoxische en/of carcinogene componenten bevatten; Categorie 5: kruiden die thujon bevatten; Categorie 6: overige kruiden.

** In het Warenwetbesluit zou het kruid aangeduid kunnen worden als *Rhododendron tomentosum* met de vermelding dat het voorheen *Ledum palustre* werd genoemd. Reden hiervoor is dat *Ledum palustre* is hernoemd tot *Rhododendron tomentosum*, nadat genetische analyse heeft aangetoond dat de planten in het geslacht *Ledum* tot het geslacht *Rhododendron* behoren. In de literatuur wordt echter nog vaak (ook) de naam *Ledum palustre* gebruikt.

*** De wonderolie die wordt gewonnen uit de zaden van *Ricinus communis* bevat geen ricine en lijkt, op de laxerende effecten en bijbehorende verstoringen van de absorptie van vetoplosbare nutriënten na, in lage doseringen, geen schadelijke effecten te veroorzaken. Eventueel zou wonderolie dus van het verbod uitgesloten kunnen worden ('*Ricinus communis*, met uitzondering van de wonderolie (castorolie) gewonnen uit de zaden').

9.4 Aanbevelingen

Dit rapport bevat uitsluitend evaluaties van de kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten; er is niet naar informatie gezocht over eventuele andere kruiden die ook op deze bijlage zouden thuishoren omdat ze dezelfde, vergelijkbare of andere werkzame stoffen bevatten. Op de lijst met verboden kruiden staat op dit moment per plantengeslacht doorgaans slechts één (meestal Europese) soort genoemd. Van de meeste plantengeslachten bestaan echter veel meer soorten, niet alleen Europese maar bijvoorbeeld ook Aziatische. Deze laatste worden vaak gebruikt in traditionele Chinese of Ayurvedische geneeskunde en kunnen via (legale of illegale) import Nederland bereiken. Het is aannemelijk dat ook deze verwante soorten vergelijkbare schadelijke componenten kunnen bevatten. Het gebruik van dergelijke kruiden(preparaten) zou dus net zo goed kunnen leiden tot schadelijke effecten voor de gezondheid. Hetzelfde kan gelden voor niet-verwante kruiden die dezelfde schadelijke stoffen bevatten als kruiden die zijn opgenomen in de lijst. Dit rapport kan gebruikt worden om kruiden (en/of stoffen uit kruiden) te selecteren waarvoor het van belang kan zijn te beoordelen of deze opgenomen moeten worden in (onderdeel II van de bijlage van) het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

Bij het prioriteren van kruiden die mogelijk toegevoegd kunnen worden aan de lijst met verboden kruiden kan in eerste instantie gedacht worden aan kruiden die ingedeeld kunnen worden in de categorieën 1, 2, 4 of 5, dus kruiden die hartglycosiden (waaronder digitoxine, digoxine, oleander cardenoliden en strofantineachtige cardenoliden), de tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en/of scopolamine, thujon en/of genotoxische of carcinogene componenten bevatten. Voor deze kruiden kan vervolgens op basis van een zeer beperkte beoordeling (zoals beschreven in paragraaf 9.2) vastgesteld worden of toevoegen aan onderdeel II van de bijlage wenselijk is.

Daarnaast kan op basis van de individuele kruidenbeoordelingen een aantal andere stoffen aangewezen worden waarvan aanwezigheid in kruidenpreparaten tot ernstige toxische effecten zou kunnen leiden (zie Tabel 11). Dit betreft een aantal neurotoxische en cardiotoxische niet-tropane alkaloiden (aconitine en verwante aconitines, ergotamine, ergometrine en overige ergotalkaloiden, yohimbe alkaloiden, sparteïne en strychnine), colchicine (remmer microtubuli polymerisatie), de sterk irriterende en neurotoxische stoffen podophyllotoxine en (proto)anemonine, en ricine (remmer eiwitsynthese).

Tabel 11 Overzicht van stoffen uit de verboden kruiden ingedeeld in de categorie 'overige kruiden' die kunnen leiden tot ernstige gezondheidseffecten

Stof(fen)	Voorbeeld kruid(en)
Aconitine en nauw aan aconitine verwante aconitines	<i>Aconitum napellus</i>
Colchicine	<i>Colchicum autumnale</i>
Ergotamine, ergometrine en overige ergot alkaloiden.	<i>Claviceps purpurea</i>
Yohimbe alkaloiden*	<i>Pausinystalia yohimbine</i> , <i>Rauwolfia serpentina</i>
Podophyllotoxine	<i>Juniperus sabina</i> , <i>Podophyllum peltatum</i>
(Proto)anemonine	<i>Pulsatilla vulgaris</i>
Ricine	<i>Ricinus communis</i>
Sparteïne	<i>Sarothamnus scoparius</i>
Strychnine	<i>Strychnos nux-vomica</i>

* Sinds 2007 is een algemeen verbod op de aanwezigheid van yohimbe-alkaloiden of derivaten hiervan in kruidenpreparaten opgenomen in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten⁽⁹⁾.

Gezien de ernstige toxische effecten van hartglycosiden, tropane alkaloiden, thujon, genotoxische en/of carcinogene componenten en de stoffen uit Tabel 11 zouden ook meer algemene regels voor de aanwezigheid van deze stoffen in kruidenpreparaten overwogen kunnen worden. Hierbij kan gedacht worden aan maximumgehalten voor bepaalde stoffen in kruidenpreparaten, zoals gedaan is voor pyrrolizidine alkaloiden, of aan een algemeen verbod op de aanwezigheid in kruidenpreparaten, zoals vastgesteld voor aristolochiazuren en yohimbe alkaloiden. Dergelijke maximumgehalten of een algemeen verbod dekken namelijk ook andere varianten van een plant dan de Europese varianten die nu op de lijst

voorkomen, evenals plantensoorten die nu niet zijn opgenomen op de lijst met verboden kruiden maar wel dezelfde stoffen bevatten. Omdat het onderbouwen van dergelijke maximumgehalten of algemene verboden niet het doel was van de huidige kruidenevaluaties, zullen hiervoor echter aanvullende beoordelingen uitgevoerd moeten worden. Deze zullen uit moeten wijzen of er voldoende concrete toxiciteitsgegevens voor deze stoffen beschikbaar zijn om een verbod of grenswaarde te kunnen onderbouwen.

De hier voorgestelde wijze van prioriteren komt voort uit de beoordeling van de gezondheidsrisico's van de in dit rapport besproken kruiden en de schadelijke stoffen die in deze kruiden aanwezig zijn. Er zijn echter ook andere dan de hier genoemde (stoffen in) planten die potentieel (zeer) toxisch zijn en waarvan het gebruik in aanmerking zou komen voor regulering, bijvoorbeeld door plaatsing in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Verdere evaluatie van dergelijke gezondheidsrisico's of van de frequentie van toepassing van kruiden in kruidenpreparaten zou mogelijk tot een ander advies met betrekking tot te prioriteren planten leiden.

9.5 Conclusies

Op basis van de beoordelingen van de individuele kruiden, al dan niet in combinatie met de evaluaties per categorie, is voor 37 kruiden en de enige schimmel op de lijst met verboden kruiden gepleit voor handhaving in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Voor 7 kruiden is aangegeven dat handhaving verstandig lijkt, omdat gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten. Voor 1 kruid, namelijk *Convolvulus scammonia*, waren er geen aanwijzingen voor schadelijke of toxische effecten, waardoor handhaving van dit kruid in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit op basis van de beschikbare gegevens niet nodig lijkt.

De gekozen 'categorisaanpak' voor de beoordeling van de lijst met verboden kruiden heeft uit praktisch oogpunt goed gewerkt en kan in de toekomst de beoordeling van andere kruiden vereenvoudigen.

Dit rapport zou gebruikt kunnen worden om kruiden te selecteren waarvoor het van belang kan zijn te beoordelen of deze opgenomen moeten worden in (onderdeel II van de bijlage van) het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Prioriteit kan hierbij gegeven worden aan kruiden die de volgende stoffen bevatten:

- hartglycosiden (onder andere digoxine, digitoxine, oleander cardenoliden en strofantine-achtige alkaloïden);
- tropane alkaloïden (atropine, hyoscyamine en scopolamine);
- thujon;
- genotoxische en/of carcinogene componenten;
- aconitine en nauw verwante aconitines;
- colchicine;
- ergotamine, ergometrine en overige ergotalkaloïden;
- podophyllotoxine;

- (proto)anemonine;
- ricine;
- sparteïne;
- strychnine.

Gezien de ernstige toxische effecten van de hierboven genoemde stoffen zouden ook meer algemene regels voor de aanwezigheid van deze stoffen in kruidenpreparaten overwogen kunnen worden, zoals maximumwaardes of een algemeen verbod. Dit dekt namelijk ook andere varianten van een plant dan de op de lijst voorkomende Europese varianten, evenals plantensoorten die nu niet zijn opgenomen op de lijst met verboden kruiden maar wel dezelfde stoffen bevatten. Omdat het onderbouwen van dergelijke maximumgehalten of algemene verboden niet het doel was van de huidige kruidenevaluaties, is hier echter aanvullend onderzoek voor nodig.

Lijst met afkortingen

ADI	Acceptable Daily Intake
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ
CSM	Committee on Safety of Medicines (Verenigd Koninkrijk)
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
ecg	elektrocardiogram
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ESCP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
FDA	Food and Drug Administration (Verenigde Staten)
GABA	Gamma aminobutyric acid (Gamma-aminoboterzuur)
IARC	International Agency for Research on Cancer
i.m.	intramusculair
i.v.	intraveneus
i.p.	intraperitoneaal
JECFA	WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives
KCF	Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten (RIVM)
LD ₅₀	dosis die na éénmalige toediening bij 50 % van een populatie tot sterfte leidt
LD ₁₀₀	dosis die na éénmalige toediening bij 100 % van een populatie tot sterfte leidt
LD _{min}	minimumdosis die tot sterfte heeft geleid
lg	lichaamsgewicht
LSD	lyserginezuur diëthylamide
MAO	monoamine-oxidase
MCA	Medicines Control Agency (Verenigd Koninkrijk)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
NTP	National Toxicology Program (Verenigde Staten)
NVF	Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie
NVIC	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (RIVM)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
s.c.	subcutaan
SCF	Scientific Committee on Food van de Europese Commissie
SIR	Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting (RIVM)
TDI	Tolerable Daily Intake
TIK	Toxicologische Informatie en Kennisbank
VSM	Voorhoeve Schwabe Merkgeneesmiddelen
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization

Lijst met medische termen

Deze lijst is opgesteld met behulp van het Coelho Zakwoordenboek der Geneeskunde⁽⁶⁹⁾.

A

Abces	Etterbuil. Aanwezigheid van pus in een van tevoren niet bestaande holte in het lichaam
Abortivum	Middel om abortus op te wekken
Acidose	Een toename van de zuurgraad
Afasie	Door hersenletsel veroorzaakte stoornis(sen) die een vermindering of verlies van het vermogen zich uit te drukken door middel van spraak, schrift en tekens tot gevolg heeft (hebben).
Afrodisiacum	Middel om de geslachtsdrift op te wekken
Agonist	Een stof die aan een specifieke receptor bindt en zo een reactie veroorzaakt in een cel
Albuminurie	Het vóórkomen van albumine in de urine
Amenorroe	Wegblijven van de menstruatie
Amoebiasis	Besmetting met of ziekte door de parasiet <i>Entamoeba histolytica</i>
Aneuploidie	Afwijkingen in het aantal chromosomen
Anogenitaal	Met betrekking tot de anus en de geslachtsdelen
Anorexie	Gebrek aan eetlust
Antagonist	Een stof die de actie van een agonist omkeert of teniet doet
Anthelminthicum	Middel tegen worminfecties in het maagdarmkanaal
Anticholinerg syndroom	Verschijselen die optreden bij overdosering van geneesmiddelen met anticholinerge werking
Anticholinerge werking	Remming van de prikkeloverdracht in het zenuwstelsel door acetylcholine
Antihypertensivum	Bloeddrukverlagend middel
Anurie	Onvermogen van de nieren om urine te vormen
Apathie	Lusteloosheid, ongevoeligheid voor prikkels van buiten
Apraxie	Het onvermogen om doelbewuste handelingen uit te voeren
Atrium	Boezem of voorkamer van het hart
Aritmie	Onregelmatigheid (bijvoorbeeld in de werking van het hart)
Arteriitis temporalis	Ontsteking van de slagaderwand in de regio temporalis (de slapen) en omgeving
Asfyxie	Verstikkingsgevaar, toestand van levensgevaar met ophouden van de ademhaling en onwaarneembare polsslag

Astma	Benauwdheid; Belemmering in de doorgankelijkheid van de kleinere luchtwegen
Ataxia, ataxie	Coördinatiestoornis, voornamelijk bij het lopen
Atrofie	Afname van weefsel- of orgaanmassa
Attaque	Beroerte, (lichte) hersenbloeding

B

Bloeddyscrasia	Pathologische toestand van het bloed
Bradycardie	Abnormaal verlangzaamde hartwerking, met een polsslag van minder dan 60 slagen per minuut.
Bronchi	Luchtpijpvertakking
Bronchitis	Ontsteking van het slijmvlies van de luchtpijpvertakkingen

C

Carcinogeen	Kankerverwekkend
Carcinogeniteit	Kankerverwekkendheid
Cardio-	Met betrekking tot het hart
Cardiopulmonaal	Met betrekking tot het hart en de longen
Cardiovasculair	Betrekking hebbend op hart en vaten
Carminativum	Windverdrijvend middel
Catarre	Ontsteking van slijmvliesen met afscheiding van slijm
Catecholamines	Chemische verzamelnaam voor de sympathische neurotransmitters noradrenaline, adrenaline en dopamine
Cholera	Besmettelijke ziekte die gepaard gaat met hevig braken en diarree
(Co)carcinogeen	Kankerbevorderend door versterking van de werking van een carcinogeen
Colitis	Ontsteking van de dikke darm
Collaps	Instorting, flauwte, plotseling afnemen van de levensverrichtingen
Conjunctiva	Oogbindvlies, het slijmvlies dat de binnenzijde van de oogleden en de voorkant van de oogbol bekleedt
Constipatie	Verstopping
Contactdermatitis	Huidontsteking door chronische of herhaalde inwerking op de huid van irritatieve of toxische stoffen
Contactsensibilisatie	Overgevoeligheid door chronische of herhaalde inwerking op de huid van irritatieve of toxische stoffen
Convulsie	Stuip, toeval, sterke krampaanval
Coma	Staat van (diepe) bewusteloosheid
Cor pulmonale	Chronische hypertrofie, dilatatie en/of decompensatie van de rechterkamer van het hart door chronisch verhoogde druk in de kleine (= long)circulatie

Counterirritant	Stof die wordt gebruikt om lokaal ontsteking of irritatie op te wekken met als doel een ontsteking of irritatie in ondergelegen of aangrenzend weefsel te verminderen
Cyanose	Blauwzucht, blauwe verkleuring van huid en slijmvliezen door te groot gehalte gereduceerd hemoglobine in het bloed
Cycloplegium	Middel om oogspier te verlammen
Cyto-	De cellen betreffend
Cytostaticum	Middel dat celgroei en celdeling remt

D

Dehydrat(at)ie	Tekort aan vocht in de weefsels
Delirium	Een acute, in de loop van een etmaal in ernst variërende, psychische stoornis, gekenmerkt door onder andere verminderde aandacht, onsamenhangende spraak, een (meestal reversibele) bewustzijnsstoornis (bewustzijnsverlaging), angst, chaotisch denken en desoriëntatie
Diabetes	Suikerziekte
Disurie	Pijnlijke en moeizame urinelozing
Diurese	Vorming van urine door de nieren
Diureticum	Urinedrijvend middel
Dysenterie	Bloeddiarree
Dysmenorroe	Zeer heftige pijn in onderbuik en rug, soms gepaard met braken, depressie, hoofdpijn en dergelijke, tijdens de menstruatie
Dyspepsie	Gestoorde spijsvertering
Dyspnoe	Bemoeijlakte ademhaling, kortademigheid, benauwdheid
Dystrofie	Groeistoornis van organen, degeneratie van organen, weefsels of cellen

E

ecg	Elektrocardiogram. Curve van de actiestroom van het hart, geeft informatie over de hartfrequentie en het hartritme, over de wijze waarop de prikkelgeleiding plaatsvindt en over de toestand van de hartspier
Enterohepatische circulatie	Kringloop tussen dunne darm en lever
Epilepsie	Syndroom, gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende stoornissen in de hersenfunctie
Epileptoform	Op epilepsie gelijkend
Erytheem	Roodheid van de huid

F

Familiaire mediterrane koorts	Terugkerende kortdurende perioden van koorts, acute hevige buik- en/of thoraxpijn, gewrichtspijnen en vluchtige huidafwijkingen
Fibrilleren	Een vorm van hartritmestoornis waarbij de hartspiervezels zich zeer snel en ongecoördineerd samentrekken; komt meestal voor in de boezems: boezemfibrilleren ofwel atriumfibrilleren is (meestal) onschuldig; kamerfibrilleren ofwel ventrikelfibrilleren is een beruchte complicatie van het hartinfarct en is zonder verdere therapie dodelijk
Fladderen	Zie 'Fibrilleren'
Flatulentie	Opgeblazenheid, gasophoping in darmen, winderigheid

G

Gangreen	Afsterven van weefsels of lichaamsdelen door onvoldoende bloedsomloop
Gastro-enteritis	Gelijktijdige ontsteking van de maagwand en het darmslijmvlies
Geelzucht	Icterus. Geelkleuring van huid, slijmvliesen en lichaamsvloeistoffen door verhoogd bilirubinegehalte van het bloed
Glaucoom	Groene staar; wordt veroorzaakt door verhoogde druk binnen het oog
Gonorroë	Druiper, geslachtsziekte veroorzaakt door gonokok

H

Hallucinaties	Waanvoorstelling
Hematologisch	Met betrekking tot het bloed
Hematurie	Het lozen van urine vermengd met bloed of uitsluitend van bloed
Hemolyse	Bloedontleding
Hemolytisch	Hemolyse veroorzakend
Hepatitis	Leverontsteking
Histopathologie	De (meestal microscopische) studie van ziekteprocessen in weefsels
Hyperaciditeit	Verhoogd zuurgehalte, voornamelijk van het maagsap
Hyperbilirubinemie	Verhoogd gehalte aan bilirubine in het bloed
Hyperemie	Overmatig bloedgehalte van een orgaan of lichaamsdeel
Hyperinsulinemie	Verhoogd gehalte aan insuline in het bloed
Hyperkalemie	Hoge kaliumspiegel in het bloed
Hyperpigmentatie	Bovenmatige hoeveelheid pigment in een weefsel
Hypertensie	Verhoogde bloeddruk
Hyperthermie	Sterk verhoogde lichaamstemperatuur, hoge koorts
Hyperthyreoidie	Verhoogde werkzaamheid van de schildklier
Hypertrofie	Sterke ontwikkeling van weefsels of organen (zonder toename van het aantal cellen)

Hyperventilatie
Hypesthesie
Hypoglycemie
Hypogonadisme

Hypokalemie
Hypolipidemie
Hypopituitarisme

Hypotensie
Hypothermie
Hysterie

I

Indigestie
Infarct

Ischemie

Ischias

J

Jicht

K

Koliek

L

Lactatie
Laxeermiddel
Lepra
Lethargie

Leukopenie
Leukoplakie

Longemfyseem

Overbeademing
Verminderde gevoelswaarneming
Te laag glucosegehalte in het bloed
Onvoldoende functioneren van de gonaden (geslachtsklieren)
Verlaagde kaliumspiegel van het bloed
Te laag gehalte aan serumlipiden
Verminderde productie van één of meer hormonen van de hypofysevoorkwab
Verlaagde bloeddruk
Abnormale daling van de lichaamstemperatuur
Populair woord voor aanstellerigheid, verouderde term voor een aantal psychogene stoornissen

Stoornis in de spijsvertering
Afsterven van weefsel door (plaatselijke) bloedeloosheid van weefsel
Plaatselijke bloedeloosheid door belemmering van de bloedtoevoer
Heuppijn, zenuwpijn in het gebied van de heupzenuw

Gewrichtsontsteking

Colica. Aanval van pijn in de buik door een krampstoestand van glad spierweefsel in holle organen (darm, galwegen, urinewegen et cetera), veroorzaakt door een passagestoornis

Het zogen, het voeden van het kind aan de moederborst
Middel dat de ontlasting bevordert
Melaatsheid
Slaapzucht, ziekelijke slaaptoestand, langdurige bewusteloosheid
Vermindering van het aantal witte bloedcellen
Plekvormige witte verkleuring van slijmvlies door chronische ontsteking aan lippen, wangen, tong, penis, vulva en/of baarmoedermond
Verloren gaan van longblaasjes waardoor verminderde gaswisseling plaatsvindt en minder zuurstof wordt opgenomen in het bloed

Peristaltiek	Voortschrijdende samentrekkingen van maag- en darmwand, waardoor de inhoud wordt voortbewogen
Prolactine	Hormoon dat de ontwikkeling van borstklierweefsel bevordert en melkproductie stimuleert
Psychose	Een zodanig ernstige stoornis van de psychische functies en/of het gedrag dat een persoon daardoor niet in staat is innerlijke en uiterlijke werkelijkheid uit elkaar te houden; het contact met de werkelijkheid is verstoord

R

Rachitis	Engelse ziekte, gekenmerkt door vertraagde verbening, voornamelijk optredende bij kinderen in het tweede levensjaar ten gevolge van een gebrek aan vitamine D waarbij het fosforgehalte van het bloed verlaagd is
Reuma	Verzamelnaam voor acute en chronische ontstekingsachtige aandoeningen van het bewegingsapparaat en omliggende steunweefsels
Rhabdomyolyse	Desintegratie van dwarsgestreept spierweefsel
Rubefaciens	Middel dat een brandend gevoel veroorzaakt en de huid rood maakt

S

Salureticum	Diuretisch middel dat de selectieve uitscheiding van natrium, chloor en water in fysiologische verhoudingen bewerkstelligt
Scrofulose	'Klierziekte', tuberculeuze lymfklierontsteking
Seborrhoea	Ziekelijk verhoogde afscheiding van het huidsmeer vermengd met schilfers of schubjes van de opperhuid
Sedatie	Toestand van verlaagd bewustzijn
Sepsis	Rotting, bederft, ontleding, het ziektebeeld dat bij bloedvergiftiging optreedt
Shock	Toestand die ontstaat door acute te geringe bloedtoevoer naar de weefsels
Sinusbradycardie	Lage samentrekkingsfrequentie van de boezems van het hart
Spasmen	Kramp, pijnlijke, krachtige, onwillekeurige samentrekking van spieren
Spit	Lumbago, meestal aan één kant optredende spierpijn in de lendestreek
Sputum	Fluim, het opgehoeste
Stenose	Vernauwing van een opening of een kanaal
Stupor	Verdoving, sterke vermindering of totale opheffing van de geestelijke functies gepaard gaande met onbeweeglijkheid van het lichaam
Sudden death	Plotselinge dood zonder aanwijsbare oorzaak

Syphilis	Besmettelijke chronische venerische ziekte, besmetting meestal via geslachtsverkeer
Sympathicomimeticum	Geneesmiddel met een stimulerende invloed

T

Tachycardie	Versnelde hartwerking, met een polsslag van meer dan 100 slagen per minuut
Teratogeniteit	Vermogen van een stof of ziekte om bij de foetus afwijkingen te veroorzaken als de moeder tijdens de zwangerschap met de stof in aanraking komt, deze inademt of inneemt, of de ziekte doormaakt
Tinnitus	Oorsuizen
Tonicum	Versterkend, eetlustopwekkend middel
Tonisch-clonische spasmen	Tonische kramp/spasme: aanhoudende gelijkmatige sterke spiersamentrekking; Clonische kramp/spasme: Snel op elkaar volgende, met verslapping afgewisselde spiersamentrekkingen; Bij een tonisch-clonische aanval wordt een aanval van tonische krampen gevolgd door clonische krampen
Tonus	Spanningstoestand van weefsels, voornamelijk van spieren
Torpor	Slapheid, traagheid, gevoelloosheid
Tremor	Beving, onwillekeurige ritmische bewegingen van extrapiramidale oorsprong
Trombose	Vorming van bloedstolsel in een ader, slagader of in het hart
Tuberculose	Door de tuberkelbacil veroorzaakte infectieziekte, die gepaard gaat met het optreden van kleine knobbeltjes in het aangedane weefsel, die kunnen samenvloeien tot tuberculeuze infiltraten welke de neiging vertonen te verkazen en vervolgens te vervloeien en aldus holten te vormen

U

Ulceratie	Verzwering
Ulceratieve colitis	Met koorts en zweervorming gepaard gaande colitis waarbij etter en vaak ook bloed worden afgescheiden
Uropathie	Aandoeningen aan de urinewegen

V

Vasoconstrictie	Vernauwing van de vaten
Vasodilatatie	Verwijding van de vaten

Literatuur

- 1 Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2001, nr. 56.
- 2 Besluit van 7 april 1998, houdende het Warenwetbesluit Specerijen en kruiden. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 1998, nr. 258.
- 3 Besluit van 11 oktober 1995, houdende regelen met betrekking tot cosmetica (Warenwetbesluit cosmetische producten). Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 1995, nr. 519.
- 4 Besluit van 4 februari 1992, houdende Warenwetbesluit aroma's. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 1992.
- 5 Besluit van 23 april 2003, houdende wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (verbod op kava kava in kruidenpreparaten). Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2003, nr. 181.
- 6 RIVM-SIR adviesrapport van 6 oktober 2004. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. Via internet:
http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639827&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=10788.
- 7 Besluit van 26 september 2005, houdende wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2005, nr. 513.
- 8 RIVM-SIR adviesrapport van 5 februari 2004. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 9 Besluit van 10 mei 2007, houdende wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten inzake yohimbe/yohimbine, van het Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen, en van het Warenwetbesluit Bestuurlijke boeten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2007, nr. 178.
- 10 Verordening (EG) Nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 20 december 2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen. Publicatieblad van de Europese Unie L404 van 30.12.2006.
- 11 RIVM-SIR adviesrapport 10392A00 van 24 april 2007. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 12 RIVM-SIR adviesrapport 11419A00 van 14 december 2007. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 13 RIVM-SIR adviesrapport 11420A00 van 25 april 2008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 14 RIVM-SIR adviesrapport 11886A00 van 26 augustus 2008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 15 RIVM-SIR adviesrapport 11993A00 van 18 december 2008. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (op te vragen bij de contactpersoon van het huidige rapport).
- 16 The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic guide to herbal medicine. Via internet (geraadpleegd in 2007 en 2008): <http://cms.herbalgram.org/commissione/index.html>.
- 17 Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. Internet database, geraadpleegd in 2007 en 2008.
- 18 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).
- 19 Evans WC (1999) Trease and Evans' Pharmacognosy, 14th edition, WB Saunders Company. Saunders.
- 20 Hauptman PJ, Kelly RA (1999) Digitalis. Circulation 99, 1265-1270.
- 21 Hixson-Wallace J (2006) Digoxin toxicity: a review. US Pharm. 2, 28-36.
- 22 Haustein KO (1982) Digitalis. Pharmacol. Therap. 18, 1-89.

- 23 Matsumori A, Igata H, Ono K, Iwasaki A, Miyamoto T, Nishio R, Sasayama S (1999) High doses of digitalis
increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral
myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn. Circ. J.* 63, 934-940.
- 24 Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via internet
(geraadpleegd in 2007 en 2008): [http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-
geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm).
- 25 Committee for veterinary medicinal products (1998) *Adonis vernalis* summary report. EMEA/MRL/543/98-
FINAL. Via internet: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/054398en.pdf>.
- 26 Gupta RS, Chopra A, Stesko DK (1986) Cellular basis for the species differences in sensitivity to cardiac
glycosides. *J. Cell. Physiol.* 127, 197-206.
- 27 Langford SD, Boor PJ (1996) Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures.
Toxicol. 109, 1-13.
- 28 Strobach H, Wirth KE, Rojsathaporn K (1986) Absorption, metabolism and elimination of strophanthus
glycosides in man. *Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol.* 334, 496-500.
29 <http://www.gifte.de>, via internet, geraadpleegd in 2007 en 2008.
30 <http://www.giftpflanzen.com>, via internet, geraadpleegd in 2007 en 2008.
- 31 Committee for veterinary medicinal products (1998) *Convallaria majalis* summary report.
EMEA/MRL/541/98. Via internet: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/054198en.pdf>.
- 32 Grimm W, Ritter M, Alter P, Funck R, Maisch B (2005) Bidirectional ventricular tachycardia due to digitalis
intoxication. *Z. Kardiol.* 94, 79-80.
- 33 Davis JA, Ravishankaer C, Shah MJ (2006) Multiple cardiac arrhythmias in a previously healthy child: a case
of accidental digitalis intoxication? *Pediatr. Emerg. Care* 22, 430-434.
- 34 FDA (1997) FDA warns consumers against dietary supplement products that may contain *Digitalis* mislabeled
as "plantain". Via internet: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00570.html>.
- 35 Slifman NR, Obermeyer, WR, Aloï, BK, Musser, SM, Correll, WA, Cichowicz SM, Betz JM, Love LA (1998)
Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis lanata*. *New Eng. J. Med.* September 17, 1998.
- 36 Lacassie E, Marquet P, Gaulier JM, Lachâtre G (2000) A non-fatal case of intoxication with foxglove,
documented by means of liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry. *J. Forens. Sci.* 45, 1154-
1158.
- 37 Poisons Information Monograph *Nerium oleander* (1997). Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim366.htm>.
- 38 Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Abasian A, Zarehpour M (2004) Clinical and pathological aspects of
experimental oleander (*Nerium oleander*) toxicosis in sheep. *Vet. Res. Comm.* 28, 609-616.
39 <http://www.e-gezondheid.be>, via internet, geraadpleegd in 2007.
- 40 Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (1996) Herbal Medicines, a guide for health-care professionals.
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Germany.
- 41 Klaassen CJ, Watkin JB (ed.) (1999) Casarett & Doull's Toxicology, the basic science of poisons. 5th edition,
Mc Graw Hill, USA.
- 42 Committee for veterinary medicinal products (1998) *Atropa belladonna* summary report. EMEA/MRL/540/98.
Via internet: <http://emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/054098en.pdf>.
- 43 Daskalakis G, Antsaklis A, Papageorgiou I, Michalas S, Piva G, Morlacchini M, Pietri A, Fusari A, Corradi A,
Piva A (1997) Toxicity of dietary scopolamine and hyoscyamine in pigs. *Livestock Prod. Sci.* 51, 29-39.
- 44 NTP (1997) Toxicology and carcinogenesis studies of scopolamine hydrobromide trihydrate (CAS No. 6533-
68-2) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies), NTP Technical Report Series 445. Via internet:
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr445.pdf.

- 45 Jaspersen-Schib R, Theus L, Guirguis-Oescher M, Gossweiler B, Meier-Abt PJ (1996) Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center. Schweiz Med. Wochenschr. 126, 1085-1098.
- 46 <http://www.wikipedia.org/>, via internet, geraadpleegd in 2007 en 2008.
- 47 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=310.533>.
- 48 Forrester MB (2006) Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas. J. Toxicol. Env. Health Part A 69, 1757-1762.
- 49 <http://www.vetpharm.uzh.ch>, via internet, geraadpleegd in 2007.
- 50 Poisons Information Monograph *Aconitum napellus* (1990). Via internet: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/aconitum.htm>.
- 51 Xiao K, Wang L, Liu Y, Peng C, Yan G, Zhang J, Zhuo Y, Li H (2007) Study of aconitine toxicity in rat embryos in vitro. Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol. 80, 208-12.
- 52 WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 3 (2007). Via internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14213e/s14213e.pdf>.
- 53 Moran DM, Crouch DJ, Finkle BS (1984) Absorption of ipecac alkaloids in emergency patients. Ann. Emerg. Med. 13, 1100-1102.
- 54 Lemmens-Gruber R, Studenik C, Karkhaneh A, Heistracher P (1997) Mechanism of sodium channel blockade in the cardiotoxic action of emetine dihydrochloride in isolated cardiac preparations and ventricular myocytes of guinea pigs. J. Cardiovasc. Pharmacol. 30, 554-561.
- 55 Wagner CA, Lukewille U, Kaltenbach S, Moschen I, Broer A, Risler T, Broer S, Lang F (2000) Functional and pharmacological characterization of human Na⁺/carnitine cotransporter hOCTN2. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 279, F584-F591.
- 56 <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl>, via internet, geraadpleegd in 2007.
- 57 Informatorium Medicamentorum. 's-Gravenhage: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2007, Parasympaticomimetica, pag. 587.
- 58 Position paper: Ipecac syrup (2004). J. Toxicol. Clin. Toxicol. 42, 133-143.
- 59 Zbinden G, Kleinert R, Rageth B (1980) Assessment of emetine cardiotoxicity in a subacute toxicity experiment in rats. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2, 155-164.
- 60 Khan MY, Haider B, Thind IS (1983) Emetine-induced cardiomyopathy in rabbits. Submicrosc. Cytol. 15, 495-507.
- 61 Rivera MJC, Téllez MGO, Sortibrán AC and Rodriguez-Arnaiz R (2007) Emetine and/or its metabolites are genotoxic in somatic cells of *Drosophila Melanogaster*. J. Toxicol. Environm. Health A 70, 1713-1716.
- 62 International Programme on Chemical Safety (1990) Environmental Health Criteria 105. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot.
- 63 Janssen GB, Beems RB, Speijers GJA, Egmond HP (2000) Subacute toxicity of α -ergocryptine in Sprague-Dawley rats. 1: general toxicological effects. Food Chem. Toxicol. 38, 679-688.
- 64 Schiff PL (2006) Ergot and its alkaloids. Am. J. Pharmaceutical Education 70, 98.
- 65 Hussein HS, Brasel JM (2001) Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. Toxicol. 167, 101-134.
- 66 Peters-Volleberg GW, Beems RB, Speijers GJ (1996) Subacute toxicity of ergometrine maleate in rats. Food Chem. Toxicol. 34, 951-958.
- 67 Roberts GT, Rand MJ (1977) Effects of some ergot derivatives in bone marrow of mice. Mutat Res. 56, 59-68.
- 68 Bundesinstitut für Risikobewertung (2004) Mutterkornalkaloide in Roggenmehl, Stellungnahme des BfR vom 22. Januar 2004. Via internet: http://www.bfr.bund.de/cm/208/mutterkornalkaloide_in_roggenmehl.pdf.
- 69 Jochems AAF, Joosten FWMG (ed.) (1997) Coêlho Zakwoordenboek der Geneeskunde. Vijfentwintigste druk, 1997, Arnhem, Nederland
- 70 Poisons Information Monograph *Colchicum autumnale* L. (1990). Via internet:

- 71 <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim142.htm>
Information sheet colchicine. Sigma-Aldrich. Via internet:
[http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/
Product_Information_Sheet/c9754pis.Par.0001.File.tmp/c9754pis.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/c9754pis.Par.0001.File.tmp/c9754pis.pdf).
- 72 Klasco RK (ed) (edition expires 03.2008) POISINDEX® System. Thomson Micromedex, Inc., Greenwood
Village, Colorado.
- 73 Committee for veterinary medicinal products (1998) Colchicine summary report. EMEA/MRL/044/95-Final.
<http://emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/04495en.pdf>.
- 74 Mineur YS, Somenzi O, Picciotto MR (2007) Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine
receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice. *Neuropharmacol.* 52, 1256-1262.
- 75 Tutka P, Zatoński W (2005) Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic
efficacy. *Pharmacol. Reports* 58, 777-798.
- 76 Dwoskin LP, Crooks PA (2002) A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for
psychostimulant abuse. *Biochem. Pharmacol.* 63, 89-98.
- 77 FDA (1993) Illnesses and injuries associated with the use of selected dietary supplements. Via internet:
<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ill.html>.
- 78 Bergner P (1998) Lobelia: is lobelia toxic? *Med. Herbalism: Materia Medica and Pharmacy* 10, 1-15.
- 79 Beltman W, van Riel AJHP, Wijnands-Kleukers APG, Vriesman MF, van den Hengel-Koot IS, de Vries I,
Meulenbelt J (1999). Smartshops. Overzicht van producten, geclaimde werking en hun medisch-toxicologische
relevantie. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. RIVM rapport 348802017.
- 80 WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1 (1999). Via internet:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/1999/9241545178.pdf>.
- 81 Poisons Information Monograph reserpine (2006). Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/reserpn.htm>.
- 82 International Agency for Research on Cancer (IARC) (1987) Summaries & Evaluations reserpine (Group 3)
Supplement 7. Via internet: <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/reserpine.html>.
- 83 Kishimoto K, Fukuyado T, Sawamoto O, Kurisu K (1995) Influence of daily subcutaneous administration of
reserpine for 4 weeks or 9 weeks before mating on testis, sperm and male fertility in rats. *J. Toxicol. Sci.* 20,
367-374.
- 84 Chan SY, Tang LC (1984) Effect of reserpine on fertilizing capacity of human spermatozoa. *Contraception* 30,
363-369.
- 85 Von Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R, Brockstedt M (2003) Vergiftungen im Kindesalter. Georg
Thieme Verlag. 2003; 4e ed. Stuttgart, Germany.
- 86 Poisons Information Monograph *Solanum nigrum* L. (2006). Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/solanum.htm>.
- 87 Mensinga TT, Sips AJAM, Rempelberg CJM, van Twillert K, Meulenbelt J, van den Top HJ, van Egmond HP
(2005) Potato glycoalkaloids and adverse effects in humans: an ascending dose study. *Regul. Toxicol.
Pharmacol.* 41, 66-72.
- 88 Rubinfeld RS, Currie JN (1987) Accidental mydriasis from blue nightshade "lipstick". *J. Clin.
Neuroophthalmol.* 7, 34-37.
- 89 Ceha LJ, Presperin C, Young E, Allswede M, Erickson T (1997) Anticholinergic toxicity from nightshade
berry poisoning responsive to physostigmine. *J. Emerg. Med.* 15, 65-69.
- 90 JECFA (1993) WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain
food additives and contaminants. Solanine and chaconine. WHO Food Additives Series 30.
- 91 Frohne D, Pfänder HJ (1997). Giftpflanzen. Ein Handbuch für Apotheker, Ärzte, Toxikologen und Biologen.
(4th edition) Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

- 92 Committee for veterinary medicinal products (1998) Strychnine summary report. EMEA/MRL/504/98. Via
internet: <http://emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/050498en.pdf>.
- 93 Poisons Information Monograph Strychnine. (2006) Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim507.htm>.
- 94 García-Alcocer G, Martínez-Torres A, Miledi R (2005) Strychnine induces embryotoxicity in rat neurulation.
Neurotoxicol. Teratol. 27, 855-859.
- 95 Stehr CM, Linbo TL, Incardona JP, Scholz NL (2006) The developmental neurotoxicity of fipronil: notochord
degeneration and locomotor defects in zebrafish embryos and larvae. Toxicol. Sci. 92, 270-278.
- 96 Encyclopædia Britannica. Via internet: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/15672/alkaloid>.
- 97 World Health Organization Regional Publications, Western Pacific Series No. 3. Medicinal plants in Vietnam
(1993) Croton Tiglium. Via internet: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611014.pdf>.
- 98 Zhang Z, Diwan BA, Anderson LM, Logsdon D, Olivero OA, Haines DC, Rice JM, Yuspa SH, Poirier MC
(1998) Skin tumorigenesis and Ki-ras and Ha-ras mutations in tumors from adult mice exposed in utero to 3'-
azido-2',3'-dideoxythymidine. Mol. Carcinogen. 23, 45-51.
- 99 Glenn Sipes I, McQueen CA, Gandolfi AJ. Comprehensive toxicology on CD-ROM.
- 100 Klotz U, Hergenroth M, Fellhauer M, Hecker E (1989) Induction of Epstein-Barr virus early antigens by
tumor promoters of the diterpene ester type in Raji cells and specific (receptor) binding as compared to irritant
and promoting activities. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 115, 148-156.
- 101 Akihisa T, Hayakawa Y, Tokuda H, Banno N, Shimizu N, Suzuki T, Kimura Y (2007) Cucurbitane glycosides
from the fruits of *Siraitia grosvenorii* and their inhibitory effects on Epstein-Barr virus activation. J. Nat.
Prod. 70, 783-788.
- 102 NTP testing status: croton oil. Via internet: <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=BCE3E966-123F-7908-7BDB529D2EB47D8F>.
- 103 Frohne D, Pfänder HJ (2005) Poisonous plants. A handbook for doctors, pharmacists, toxicologists, biologists
and veterinarians. 2nd ed.: Stuttgart, Germany; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- 104 Fleming T et al. (eds) (1998) PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company Inc.
- 105 Roth L, Dauner M, Kormann K (1994) Giftpflanzen-Pflanzengifte: Vorkommen, Wirkung, Therapie -
Allergische und phototoxische Reaktionen. 4e ed.: Hamburg, Germany; Nikol Verlagsgesellschaft.
- 106 JECFA (1981) WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain
food additives and contaminants. Thujone. WHO Food Additives Series 16.
- 107 Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujone (expressed on 2 December 2002). Via internet:
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out162_en.pdf.
- 108 Padosch SA, Lachenmeier DW, Kröner LU (2006) Absinthism: a fictitious 19th century syndrome with
present impact. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy 2006, 1, 14.
- 109 Grieves M (1st publication 1931) A modern herbal. Via internet (2007-2008): www.botanical.com.
- 110 Medicinal plants of the Arid zones, Published in 1960 by the United Nations Educational, Scientific and
Cultural Organization. Via internet: <http://unesdoc.unesco.org/images/0006/000681/068198eo.pdf>.
- 111 Al-Harbi MM, Qureshi S, Ahmed MM, Raza M, Miana GA, Shah AH (1994) Studies on the anti-
inflammatory, antipyretic and analgesic activities of santonin. Jpn. J. Pharmacol. 64, 135-139.
- 112 Poisons Information Monograph 427 Podophyllum. Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim427.htm>.
- 113 Thomson. Micromedex. Drug information for the health care professional, 24th ed, volume 1. Plus updates.,
Inc. Greenwood Village, CO. 2004., p. 2337; Summary via Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
- 114 Committee for veterinary medicinal products (1998) *Sinapis nigrae* semen summary report
EMA/MRL/421/98-FINAL. Via internet: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/042198en.pdf>.

115 NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of allyl isothiocyanate (CAS No. 57-06-7) in F344/N rats and B6C3F1
mice (gavage study). NTP Technical Report Series 234. Via internet:
116 http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr234.pdf.

117 International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) Summaries & Evaluations allyl isothiocyanate
(Group 3) Vol. 73. Via internet: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol73/73-01.html>.

118 De Cleene M (2000). Giftige plantengids. (3e ed.), Baarn, The Netherlands; Tirion.

119 Bisset NG, Wichtl M (ed.) (1994) Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart, Germany; Medpharm
GmbH Scientific Publishers.

120 Chen JC, Chiu MH, Nie RL, Cordell GA, Samuel X (2005). Cucurbitacins and cucurbitane glycosides:
structures and biological activities. Qiuc. Nat. Prod. Rep. 22, 386-399.

121 Nersesyan AK, Collins AR (2002) Possible genotoxic activity of extracts of Bryonia alba roots on human
lymphocytes and transformed cells. Neoplasma 49, 114-116.

122 Gadano A, Gurni A, López P, Ferraro G, Carballo M (2002) In vitro genotoxic evaluation of the medicinal
plant *Chenopodium ambrosioides* L. J. Ethnopharmacol. 81, 11-16.

123 Gadano AB, Gurni AA, Carballo MA (2006) Argentine folk medicine: genotoxic effects of *Chenopodiaceae*
family. J. Ethnopharmacol. 103, 246-251.

124 Kapadia GJ, Chung EB, Ghosh B, Shukla YN, Basak SP, Morton JF, Pradhan SN (1978) Carcinogenicity of
some folk medicinal herbs in rats. J. Natl. Cancer Inst. 60, 683-686.

125 Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G, Sauvaire Y (2000)
Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. Planta Med. 66, 418-423.

126 Chaturvedi M, Mali PC, Ansari AS (2003) Induction of reversible antifertility with a crude ethanol extract of
Citrullus colocynthis Schrad fruit in male rats. Pharmacol. 68, 38-48.

127 Habs M, Jahn SA, Schmähl D (1984) Carcinogenic activity of condensate from coloquint seeds (*Citrullus*
colocynthis) after chronic epicutaneous administration to mice. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108, 154-156.

128 Noda N, Kogetsu H, Kawasaki T, Miyahara K (1992) Scammonins I and II, the resin glycosides of radix
scammoniae from *Convolvulus scammonia*. Phytochem. 29, 3565-3569.

129 Noda N, Kogetsu H, Kawasaki T, Miyahara K (1992) Scammonins VII and VIII, two resin glycosides from
Convolvulus scammonia. Phytochem. 31, 2761-2766.

130 Prashanth Kumar V, Chauhan NS, Padh H, Rajani M (2006) Search for antibacterial and antifungal agents
from selected Indian medicinal plants. J. Ethnopharmacol. 107, 182-188.

131 Liao YF, Hung YC, Chang WH, Tsay GJ, Hour TC, Hung HC, Liu GY (2005) The PKC delta inhibitor,
rottlerin, induces apoptosis of haematopoietic cell lines through mitochondrial membrane depolarization and
caspases' cascade. Life Sci. 77, 707-719.

132 Gschwendt M, Müller HJ, Kielbassa K, Zang R, Kittstein W, Rincke G, Marks F (1994) Rottlerin, a novel
protein kinase inhibitor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 199, 93-98.

133 Daikonya A, Katsuki S, Kitanaka S (2004) Antiallergic agents from natural sources 9. Inhibition of nitric
oxide production by novel chalcone derivatives from *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae). Chem. Pharm.
Bull. 11, 1326-1329.

134 Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP (2005) An etheral extract of Kamala (*Mallotus philippinensis*
(Moll.Arg) Lam.) seed induce adverse effects on reproductive parameters of female rats. Reproduc. Toxicol.
20, 149-156.

135 WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2 (2004). Via internet:
<http://apps.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>.

European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) (2003) E/S/C/O/P monographs, 2nd edition
(2003).

- 136 Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT) (2002) Paper for
information. Hepatotoxicity of kava kava: food risk assessment. Via internet: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/2002-35.pdf>.
- 137 Roth L, Dauderer M, Kormann K (1988) Giftpflanzen-Pflanzengifte: Vorkommen, Wirkung, Therapie-
Allergische und phototoxische Reaktionen. Landsberg, München; Ecomed Verlagsgesellschaft mbH, 3. Aufl.
- 138 Rätsch C (ed.) 1998. Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen. Aarau, Switzerland; AT Verlag
- 139 NTP testing status: kava kava extract. Via internet: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=BDCB2B92-123F-7908-7B7AAA52A0E66E78>
- 140 Poisons Information Monograph 427 Podophyllum (1991). Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim427.htm>.
- 141 Weiss RF, Fintelmann V (2000) Herbal Medicine. Second edition, revised and expanded., 2e ed.: Stuttgart,
Germany; Georg Thieme Verlag.
- 142 Canadian Poisonous Plants Information System – Podophyllum peltatum. Via internet (geraadpleegd in 2008):
<http://www.cbif.gc.ca/pls/pp/poison>.
- 143 Martín ML, San Román L, Domínguez A (1990) In vitro activity of protoanemonin, an antifungal agent.
Planta Med. 56, 66-69.
- 144 Keeler RF, Tu AT (ed.) (1991) Handbook of Natural Toxins. Volume 6. Toxicology of Plant and Fungal
Compounds. New York, USA; Marcel Dekker Inc.
- 145 Poisons Information Monograph 471 on *Ricinus communis* L. (1990). Via internet:
<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/ricinus.htm>
- 146 JECFA (1980) WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain
food additives and contaminants. Castor oil. WHO Food Additives Series, 14.
- 147 EFSA (2008) Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the
European Commission on ricin (from *Ricinis communis*) as undesirable substances in animal feed. EFSA J.,
726, 1-38.
- 148 Anonymous (2007) Final report on the safety assessment of *Ricinus Communis* (castor) seed oil, hydrogenated
castor oil, glyceryl ricinoleate, glyceryl ricinoleate SE, ricinoleic acid, potassium ricinoleate, sodium
ricinoleate, zinc ricinoleate, cetyl ricinoleate, ethyl ricinoleate, glycol ricinoleate, isopropyl ricinoleate, methyl
ricinoleate and octyldodecyl ricinoleate. *Int. J. Toxicol.*, 26, 31-77.
- 149 NTP (1992) Toxicity studies of castor oil (CAS No. 8001-79-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (dose feed
studies), NTP TOX 12 NIH publication no. 92-3131. Via internet:
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox012.pdf.
- 150 Opinion of the Scientific Committee on Food on Teucrin A, major component of hydroalcoholic extracts of
Teucrium chamaedrys (wild germander) (expressed on 5 March 2003). Via internet:
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out173_en.pdf.

A solid yellow horizontal bar spanning the width of the page.

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl