

## RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

### Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting SIR

#### BEOORDELING CHINESE MONNIKSKAPSOORTEN

---

Datum advies: 05-12-2008  
Opsteller(s) advies: M. van de Bovenkamp  
Toetser(s) advies: M.E.J. Pronk, S.M.F. Jeurissen  
Project: Kruiden: Waren of Geneesmiddelen?  
(V/320106/08/AB)  
Kennisvraag: Beoordeling Chinese Monnikskapsorten  
(9.1.20b 2007-2008)

---

**Probleem:** Ter bescherming van de gezondheid verbiedt het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten expliciet het gebruik van bepaalde planten/kruiden in kruidenpreparaten. Dit betreft echter uitsluitend de in Europa voorkomende soorten. Het Warenwetbesluit is daarmee onvoldoende ingericht op bescherming tegen gevaarlijke kruiden gebruikt in de traditionele Chinese geneeskunde, welke gebaseerd zijn op in Azië voorkomende soorten van dezelfde plantengeslachten. Zo zijn bijvoorbeeld kruidenpreparaten op basis van *Aconitum napellus* verboden, terwijl de in de traditionele Chinese geneeskunde gebruikte *Aconitum* soorten dezelfde actieve stoffen bevatten en in Hong Kong en Taiwan voor veel vergiftigingsgevallen hebben gezorgd.

**Doel:** Het opstellen van een risicobeoordeling voor Chinese *Aconitum* (monnikskap) soorten, met het oog op eventuele uitbreiding van onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (de zogenaamde ‘verboden kruiden lijst’).

# Inhoudsopgave

1. Inleiding .....	3
2. Aanpak .....	3
3. Resultaten .....	4
3.1 Werkzame stoffen in monnikskapsoorten: aconitines.....	4
3.2 Gebruik en werking van Chinese monnikskapsoorten .....	5
3.3 Vergiftiging.....	8
4. Discussie en conclusie.....	9
4.1 Beschikbare informatie.....	9
4.2 Beoordeling Aconitum carmichaeli en Aconitum kusnezoffii.....	10
4.3 Opname in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten..	10
Lijst met afkortingen .....	11
Lijst met medische termen .....	11
Lijst met Chinese termen.....	11
Referenties.....	12

# 1. Inleiding

Monnikskap (*Aconitum*) is een geslacht van planten uit de ranonkelfamilie (*Ranunculacea*). De naam van de planten is gebaseerd op het bovenste blad van de bloemen dat lijkt op een helm of monnikskap. Er zijn ongeveer driehonderd monnikskapsoorten die voorkomen in Europa, Azië, en Noord-Amerika (Noordelijk halfrond). De planten worden als giftig beschouwd<sup>1,2</sup>.

De Europese monnikskapsoort *Aconitum napellus* is opgenomen in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten<sup>3</sup>. Opname in deze bijlage houdt in dat kruidenpreparaten geen materiaal mogen bevatten dat geheel of ten dele afkomstig is van *Aconitum napellus*. In april 2008 heeft het RIVM een risicobeoordeling opgesteld voor *Aconitum napellus*<sup>4</sup>. Deze risicobeoordeling was onderdeel van een opdracht van VWS om risicobeoordelingen op te stellen voor alle kruiden in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten\*, mede met het oog op eventuele aanmelding voor een negatieve lijst ten behoeve van de Europese Verordening over de toevoeging van vitaminen, mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen<sup>5</sup>. De risicobeoordeling voor *Aconitum napellus* resulteerde in een advies voor handhaving van *Aconitum napellus* op de lijst van verboden kruiden. Op basis van de beschikbare gegevens kon namelijk geconcludeerd worden dat aan *Aconitum napellus* acute cardiotoxische en neurotoxische eigenschappen toegeschreven kunnen worden als gevolg van de aanwezigheid van bepaalde aconitines. Dit, in combinatie met het kleine therapeutisch venster van *Aconitum napellus* en de variatie in het gehalte aconitines, maakte dat het niet wenselijk werd geacht dat kruidenpreparaten *Aconitum napellus* bevatten.

In de traditionele Chinese geneeskunde worden andere monnikskapsoorten dan *Aconitum napellus* toegepast. Deze soorten bevatten eveneens aconitines en hebben in Hong Kong en Taiwan voor veel vergiftigingsgevallen gezorgd. De Chinese monnikskapsoorten zijn echter niet opgenomen in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Aangezien kruidenpreparaten geïmporteerd kunnen worden vanuit de hele wereld, kunnen kruidenpreparaten op basis van Chinese monnikskapsoorten mogelijk ook in Nederland tot problemen leiden. De VWA heeft het RIVM daarom gevraagd een risicobeoordeling op te stellen voor Chinese monnikskapsoorten, met het oog op eventuele opname in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

## 2. Aanpak

De beoordeling is gebaseerd op een screening naar informatie over (de werkzame stoffen in) monnikskapsoorten in 1) Martindale<sup>6</sup>, 2) Hagers handbuch<sup>1</sup>, 3) Trease and Evans Pharmacognosy<sup>7</sup>, 4) Pubmed, Medline en Toxline d.m.v. een beperkte literatuursearch naar toxicologische informatie en 5) het Internet d.m.v. een search naar relevante informatie. Daarnaast is gebruik gemaakt van de beoordeling van *Aconitum napellus* die eerder is uitgevoerd door het RIVM<sup>4</sup>.

---

\* De laatste beoordelingen worden op dit moment uitgevoerd. Begin 2009 zal een RIVM rapport uitkomen waarin de beoordelingen van alle kruiden die op dit moment (najaar 2008) in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit staan, zullen worden opgenomen.

## 3. Resultaten

### 3.1 Werkzame stoffen in monnikskapsoorten: aconitines

In alle monnikskapsoorten komen diterpeenalkaloïden en nor-diterpeenalkaloïden voor in alle delen van de plant<sup>1</sup>. De alkaloïden in monnikskapsoorten worden aconitines of ‘aconite alkaloids’ genoemd. Kruidenpreparaten op basis van de wortels, stam of bladeren van monnikskapsoorten worden in de beschikbare bronnen vaak aangeduid met de term ‘aconite’<sup>8</sup>. De werking en toxiciteit van verschillende monnikskapsoorten wordt toegeschreven aan aconitines. Het gehalte en de samenstelling van de alkaloïden in monnikskapsoorten varieert per soort en met de geografische locatie van de plant<sup>9,10</sup>. Hierdoor kan ook de toxiciteit per plant variëren. Zo wordt aangegeven dat de aconitines in Japanse soorten giftiger zijn dan de aconitines in andere monnikskapsoorten. Dit zou veroorzaakt worden door een verschil in potentie, en niet zozeer door een verschil in farmacologische effecten<sup>9</sup>. Zoals verderop zal worden besproken, kan echter ook de werking van de verschillende aconitines verschillen. Van de verschillende aconitines is de werking en toxiciteit het beste beschreven voor aconitine. Van een aantal andere aconitines, zoals mesaconitine en hypaconitine is bekend dat de werking vergelijkbaar is met die van aconitine<sup>1</sup>.

Aconitine vergroot de doorlaatbaarheid van de celmembraan voor natrium- en kaliumionen en remt op deze manier de repolarisatie van exciteerbare cellen. Het heeft hierdoor een breed effect op hart-, neuraal- en spierweefsel. Dit kan in eerste instantie leiden tot stimulatie, maar heeft uiteindelijk tot gevolg dat cellen niet langer gestimuleerd kunnen worden<sup>1,9</sup>. De verlamme effecten van aconitine treden op bij motorische en sensorische zenuwuiteinden en in het centrale zenuwstelsel<sup>1</sup>. In het hart veroorzaakt de verhoogde natriuminstroom tijdens actiepotentialen een verlenging van de repolarisatiefase en automatische na-depolarisaties<sup>9</sup>. Dit kan leiden tot premature samentrekking van het ventrikel en hartritmestoornissen<sup>8</sup>. Voor een aantal *Aconitum* alkaloïden, waaronder aconitine, zijn ontstekingsremmende en pijnstillende werkingen aangetoond in dierexperimentele studies die worden toegeschreven aan de effecten op de natriumkanalen<sup>11,12</sup>. Hierbij wordt echter ook opgemerkt dat het mogelijk geen specifiek effect is en gezien moet worden als een uiting van toxiciteit<sup>12</sup>. Aangegeven wordt dat de aconitines zowel wat betreft toxiciteit als wat betreft werking in drie groepen ingedeeld kunnen worden. De eerste groep, waaronder aconitine, verhoogt de doorlaatbaarheid van de celmembraan voor natrium- en kaliumionen en is zeer toxisch. De tweede groep lijkt de werking van natriumkanalen juist te remmen en een antagonistische werking te hebben op de eerste groep aconitines. Deze groep is minder toxisch dan de eerste. De derde groep tenslotte is het minst toxisch en heeft een lage affiniteit voor natriumkanalen<sup>12,13</sup>.

Over de acute orale toxiciteit van aconitines zijn beperkte gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. De geschatte dodelijke dosis van aconitine voor de mens is aangegeven als 1,5-6 mg. Verdere informatie wordt hier niet bij gegeven<sup>1,9,14</sup>. Aangegeven wordt dat inname van 0,2 mg aconitine heeft geleid tot ernstige vergiftiging bij een volwassene<sup>9</sup>. Voor aconitine worden de volgende LD<sub>50</sub> 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<sup>1</sup>. 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’.

Voor mesaconitine worden de volgende LD<sub>50</sub> waarden vermeld: 1,9 mg/kg lg oraal, 0,20 mg/kg lg s.c., 0,21 mg/kg lg i.p. en 0,1-0,2 mg/kg lg i.v. voor de muis<sup>1</sup> en voor hyaconitine 5,8 mg/kg lg oraal, 1,2 mg/kg lg s.c., 1,1 mg/kg lg i.p. en 0,35 mg/kg lg i.v. voor de muis<sup>1</sup>.

In muizen werden voor verschillende alkaloiden uit monnikskapsoorten de volgende i.v. LD<sub>50</sub> waarden bepaald: 3-acetylaconitine 0,14 mg/kg lg, aconitine 0,10 mg/kg lg, hyaconitine 0,22-0,32 mg/kg lg, lappaconitine 4,6-6,8 mg/kg lg, lycoctonine 100-147 mg/kg lg, karakoline 46-68 mg/kg lg en delcorine 68-100 mg/kg lg<sup>12</sup>. Eerder genoemde indeling van aconitines op basis van werking en toxiciteit is mede op deze studie gebaseerd, waarbij 3-acetylaconitine, aconitine en hyaconitine tot de eerste groep behoren, lappaconitine tot de tweede groep en lycoctonine, karakoline en delcorine tot de derde groep<sup>12</sup>. Mesaconitine zou op basis van de bovengenoemde i.v. LD<sub>50</sub> waarde tot de eerste groep behoren.

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit en chronische toxiciteit of carcinogeniteit van aconitines. De resultaten uit een subchronische (22 dagen) studie in muizen suggereren dat bij langdurige inname van aconitine de toxiciteit vermindert door verhoogd metabolisme<sup>15</sup>. 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<sup>16</sup>. Verder zijn er geen gegevens beschikbaar over eventuele reproductietoxiciteit van aconitines in de geraadpleegde bronnen.

In Martindale wordt het gebruik van aconitine-smeersels bij zenuwpijn, ischias en reuma vermeld. Aangegeven wordt dat hierbij vergiftiging kan optreden door opname van aconitine via de huid. De smeersels mogen niet op wonden of beschadigde huid gebruikt worden. Daarnaast wordt vermeld dat aconitine niet inwendig gebruikt mag worden, in verband met de lage therapeutische index en variabele potentie van aconitine<sup>6</sup>. In proefdieren is een ontstekingsremmende en pijnstillende werking van aconitine aangetoond<sup>11,12</sup>. Er zijn geen studies met mensen gevonden die deze effecten van aconitine aantonen. In Pubmed is één abstract beschikbaar van een Chineestalige publicatie waarin op basis van de resultaten van een klinische studie wordt geconcludeerd dat epidurale injectie van lappaconitine veilig en effectief is bij postoperatieve pijnstilling<sup>17</sup>. Op basis van een studie in proefdieren werd echter gesteld dat door de kleine therapeutische vensters geen van de geteste aconitines, waaronder aconitine en lappaconitine, geschikt is als pijnstiller<sup>12</sup>. In Nederland zijn geen homeopathische of reguliere geneesmiddelen geregistreerd waarbij de zuivere stof aconitine of andere aconitines, als bestanddeel worden genoemd<sup>23</sup>.

### 3.2 Gebruik en werking van Chinese monnikskapsoorten

In Trease and Evans' Pharmacognosy wordt vermeld dat de Chinese monnikskapsoorten *Aconitum carmichaeli*, *Aconitum kusnezoffii* en *Aconitum brachypodium* gebruikt worden in de traditionele Chinese geneeskunde<sup>7</sup>. Uit de verdere geraadpleegde literatuur komt naar voren dat met name *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* gebruikt worden. Echter, in veel gevallen wordt niet duidelijk gespecificeerd welke monnikskapsoort gebruikt en/of onderzocht is en wordt

gesproken over *Aconitum* of ‘*Aconitum carmichaeli* (of *Aconitum kusnezoffii*) en verwante soorten’. Gezien de beschikbare informatie worden in deze beoordeling alleen *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* besproken.

Zowel *Aconitum carmichaeli* als *Aconitum kusnezoffii* bevatten in alle delen van de plant aconitine. Voor *Aconitum kusnezoffii* wordt hierbij aangegeven dat de wortel het hoogste gehalte aconitine bevat<sup>10</sup>. Aangegeven wordt dat het gehalte en de samenstelling van de alkaloïde component in monnikskapsoorten afhankelijk is van de soort, de plaats van herkomst, het tijdstip van oogsten en de wijze van prepareren<sup>18</sup>. Naast aconitine is in de wortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* ook de aanwezigheid van mesaconitine en hypaconitine aangetoond<sup>19,20,21,22</sup>. Voor de laterale wortels (*radix lateralis*, dochterwortel) van *Aconitum carmichaeli* wordt in verschillende studies een aconitine gehalte van respectievelijk 12, 25 en 60 µg/gram gevonden<sup>20,21,22</sup>. In de laatste studie is daarnaast ook het gehalte mesaconitine (90 µg/gram) en hypaconitine bepaald (100 µg/gram)<sup>22</sup>. In preparaten van de behandelde moederwortels (*radix*) van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* werden gehalten aconitine van respectievelijk 41-210 µg/gram en 84-340 µg/gram gevonden<sup>20</sup>. De wortels worden behandeld om het gehalte aconitines te verminderen. Het aconitine gehalte in onbehandelde moederwortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* zal daarom waarschijnlijk hoger zijn.

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<sup>9</sup>.

Er zijn in Nederland geen reguliere of homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die Chinese monnikskapsoorten bevatten<sup>23</sup>. In de traditionele Chinese geneeskunde worden verschillende preparaten van de wortels van monnikskapsoorten gebruikt, die, afhankelijk van het deel dat wordt gebruikt en de wijze van bereiden, op verschillende manieren worden aangeduid. De wortels (*radix*, moederwortel) van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* worden aangeduid met respectievelijk Chuanwu en Caowu<sup>18,24</sup>. De naam Fuzi wordt gebruikt voor laterale wortels (*radix lateralis*, dochterwortel) van *Aconitum carmichaeli* en verwante monnikskapsoorten<sup>25</sup>. De naam van het uiteindelijke product is afhankelijk van de bereidingswijze. Zo worden de drie belangrijkste preparaten van Fuzi aangeduid met Bai-Fu-Pian, Hei-Shun-Pian en Yen-Fu-Zi<sup>21</sup>.

De wortels van monnikskapsoorten moeten voor gebruik behandeld worden om de toxiciteit te verminderen. In de literatuur worden een aantal manieren van bereiding beschreven. In alle gevallen worden de wortels in aanwezigheid van bepaalde zouten geweekt of gekookt in water<sup>22</sup>. Aangegeven wordt dat het alkaloïdegehalte in de wortels door de verschillende behandelingen tot 90% kan afnemen<sup>18</sup>. Een onderzoek naar het gehalte aconitines in Bai-Fu-Pian, Hei-Shun-Pian en Yen-Fu-Zi liet een afname zien tot respectievelijk 20, 31 en 0,5% van het aconitine gehalte in Fuzi. Ook het mesaconitine gehalte was afgenomen tot respectievelijk 20, 58 en 0,4%. Het gehalte hypaconitine was niet of nauwelijks verminderd (maximaal 3,2%) na de verschillende behandelingen<sup>21</sup>. Een andere studie naar de werking en het aconitinegehalte van verschillende preparaten van de (vermoedelijk laterale) wortel van *Aconitum carmichaeli* liet een afname van het aconitine gehalte zien tot respectievelijk 13, 6 en 4% van het gehalte in de onbehandelde wortel<sup>22</sup>. De orale LD<sub>50</sub> waarden van deze preparaten waren respectievelijk 7, 8 en 15 keer hoger dan van de onbehandelde wortel<sup>22</sup>. Weken en koken van de wortels van

monnikskapsoorten door de gebruikers zelf kan de aconitinegehaltenes ook verminderen, maar aangegeven wordt dat de resultaten hiervan nogal variabel kunnen zijn<sup>18</sup>.

*Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* worden in China gebruikt voor de behandeling van aandoeningen aan de skeletspieren, als ontstekingsremmer en als pijnstillers. De WHO geeft aan dat de wortels van *Aconitum kusnezoffii* (Caowu) gebruikt worden bij reuma, gewrichtspijn, ischias, hemiplegie, spierspasmen, kneuzingen en als lokaal anestheticum. Als dosis wordt hierbij 1,5-4,5 gram aangegeven, waarbij wordt opgemerkt dat de wortels voor gebruik bereid moeten worden. Een toelichting wordt hier niet bij gegeven<sup>24</sup>. In een andere bron wordt voor Caowu en Chuanwu een aanbevolen dosering van 1,5-3 gram aangegeven<sup>18</sup>. Gegeven dat het gehalte aconitine in behandelde Chuanwu en Caowu dat werd verkocht in Hong Kong respectievelijk 41-210 µg/gram en 84-340 µg/gram bedroeg<sup>20</sup>, zou de aanbevolen dosering overeenkomen met een dosis van maximaal 1 mg aconitine. Tot slot wordt in de geraadpleegde bronnen het gebruik van Fuzi in een combinatiepreparaat met Ginseng vermeld. Dit prepraat, Shenfu genaamd, wordt in China intraveneus gebruikt bij cardiovasculaire aandoeningen, zoals hartinfarct, hartritmestoornissen en hartfalen<sup>26,27,28</sup>.

Er is beperkte informatie gevonden wat betreft de wetenschappelijke onderbouwing van de toepassingen van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii*. Zoals eerder vermeld, zijn de pijnstillende effecten van een aantal aconitines, waaronder aconitine en hypaconitine, aangetoond in proefdieren<sup>12</sup>. Ook voor de behandelde en onbehandelde wortel van *Aconitum carmichaeli* zijn pijnstillende effecten aangetoond in proefdieren<sup>22</sup>. Hierbij was het pijnstillende effect van de behandelde wortel minder dan dat van de onbehandelde wortel. Wat betreft de werking van *Aconitum kusnezoffii* is geen verdere informatie gevonden. Echter, gezien de aanwezigheid van aconitine in zowel *Aconitum carmichaeli* als *Aconitum kusnezoffii* kan aangenomen worden dat ook laatstgenoemde pijnstillende eigenschappen bezit. Tot slot zijn een aantal samenvattingen van Chineestalige artikelen beschikbaar waarin op basis van klinische studies wordt geconcludeerd dat Shenfu beschermende effecten heeft op het hart<sup>27,28,29</sup>.

In een studie in muizen zijn orale LD<sub>50</sub> waarden bepaald van 1,4 g/kg lg voor de onbehandelde laterale wortels van *Aconitum carmichaeli* en 9,9-20,3 g/kg lg voor verschillende preparaten van de behandelde laterale wortels<sup>22</sup>. In muizen werden na dagelijkse injectie (route onbekend) van een afkooksel van *Aconitum carmichaeli* dan wel *Aconitum kusnezoffii* na vier dagen schadelijke effecten op de lever en de nieren gezien bij dosering van 200 en 400 mg/kg lg, maar niet bij een dosering van 40 mg/kg lg<sup>30</sup>. Verder is geen specifieke informatie gevonden over acute toxiciteit, reproductietoxiciteit, mutageniteit, chronische toxiciteit of carcinogeniteit van (preparaten van) *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii*. Het kan echter aangenomen worden dat de toxiciteit bepaald wordt door de schadelijke effecten van de aanwezige aconitines, waaronder aconitine (zie paragraaf 3.1). Op basis van een maximum gevonden gehalte van 340 µg aconitine per gram geprepareerde moederwortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* en een geschatte letale dosis van aconitine voor de mens van 1,5-6 mg, zou 4,4-17,6 gram geprepareerde moederwortel fataal kunnen zijn. Dit ligt dicht bij de genoemde aanbevolen dosering van 1,5-4,5 gram. Voor onbehandelde of niet goed behandelde

preparaten van de wortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii*, waarin het gehalte aconitine tot 10 keer hoger kan liggen, zou zelfs vergiftiging kunnen optreden binnen de aanbevolen dosering. Bovendien kunnen de wortels naast aconitine ook andere aconitines bevatten, zoals mesaconitine en hypaconitine die een vergelijkbare werking en toxiciteit hebben. Eén studie heeft aangetoond dat het gehalte hypaconitine in de drie belangrijkste preparaten van Fuzi niet verschilt van het gehalte in onbehandelde Fuzi<sup>21</sup>.

### 3.3 Vergiftiging

In de literatuur zijn verschillende gevallen van vergiftiging met aconitine bevattende planten beschreven, sommige met dodelijke afloop<sup>31,32,33</sup>. In Hong Kong werden in de periodes 1989-1991, 1992-1993 en 1996-1998 respectievelijk 15, 3 en 4 mensen opgenomen in het *Prince of Wales Hospital* in verband met aconitine vergiftiging door gebruik van Chuanwu en/of Caowu. Dit kwam overeen met een gemiddelde incidentie over deze periodes van 0,60, 0,16 en 0,17 per populatie van 100.000 mensen<sup>18</sup>. Het is niet bekend wat de incidentie is wanneer niet de hele populatie maar alleen het deel van de populatie dat *Aconitum* preparaten gebruikt in beschouwing wordt genomen. De afname in incidentie in de tijd werd in verband gebracht met maatregelen om het gevaar van *Aconitum* gebruik bij het publiek onder de aandacht te brengen<sup>18</sup>. Bij 7 van de 22 vergiftigingsgevallen was bekend wat de voorgeschreven dosering van Chuanwu en/of Caowu was. Aangegeven wordt dat deze varieerde tussen de 7,5 en 22 gram (afkooksel)<sup>18</sup>. Het is niet bekend wat het gehalte aconitines in deze afkooksels was. Naast vergiftigingsgevallen worden in de literatuur ook verschillende gevallen van (poging tot) zelfmoord met preparaten van aconitine bevattende planten beschreven<sup>34,35,36</sup>.

Het eerste symptoom van vergiftiging met aconitine is een tintelend gevoel in de tong, mond, vingers en tenen. Dit wordt gevolgd door gevoelloosheid, samenknijpen van de keel, misselijkheid, overgeven en diarree. Ernstige vergiftiging met aconitine wordt met name gekenmerkt door cardiovasculaire effecten. Symptomen kunnen onder meer bestaan uit een verlaagde bloeddruk, shock en hartritmestoornissen. Daarnaast kunnen het bewustzijn, de spraak en de zintuigen beïnvloed worden, waarbij opwinding en convulsies op kunnen treden. Spierzwakte, spierkrampen en verlamming van de skeletspieren kunnen optreden door verlamming van motorische zenuwuiteinden. De ademhaling wordt onderdrukt door effecten van aconitine op het ademhalingscentrum. Sterfte kan optreden als gevolg van hartritmestoornissen (mogelijk resulterend in ventrikelfibrilleren, cardiovasculaire collaps of hartstilstand), verlamming van de ademhaling of acuut longoedeem. In geval van fatale vergiftiging treedt sterfte meestal binnen 6-12 uur op, maar een hoge dosis aconitine kan ook onmiddellijk dodelijk zijn. De behandeling van vergiftiging met aconitine is voornamelijk gericht op de mogelijk letale hartritmestoornissen<sup>1,6,9,37</sup>.



## 4. Discussie en conclusie

### 4.1 Beschikbare informatie

In bepaalde planten kunnen stoffen aanwezig zijn die schadelijke effecten hebben op de volksgezondheid. De verwerking van dergelijke planten in kruidenpreparaten kan om die reden onwenselijk zijn, zeker als de marge tussen de dosis van de stof die wordt ingenomen en de dosis van de stof waarbij toxiciteit optreedt klein is. Deze voor de risicobeoordeling benodigde informatie is in het geval van kruidenpreparaten vaak niet of slechts beperkt aanwezig. Dit is met name het gevolg van een gebrek aan informatie over welke planten en actieve stoffen er precies in kruidenpreparaten aanwezig zijn en in welke hoeveelheden, en over het daadwerkelijke gebruik van kruidenpreparaten. Daarnaast is de informatie over toxiciteit meestal beperkt tot gegevens over (enkele) actieve stoffen uit de kruiden en niet over de kruiden(preparaten) zelf. Ten aanzien van kruidenpreparaten op basis van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* is enige informatie beschikbaar over de gehalten schadelijke aconitines daarin en over de aanbevolen dosering, over de acute toxiciteit en over vergiftigingsgevallen. Uit de beschikbare informatie kan het volgende worden opgemaakt:

- Alle delen van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* bevatten aconitines (aconitine, mesaconitine en hypaconitine), waarbij de wortel het hoogste gehalte bevat. Met name de wortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* worden gebruikt in kruidenpreparaten.
- Het gehalte aconitines in *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* kan variëren afhankelijk van de plaats van herkomst, het tijdstip van oogsten en de wijze van prepareren. Behandeling van de wortels van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* voor gebruik is noodzakelijk om het gehalte aconitines, en daarmee de toxiciteit, te verminderen. De effectiviteit van de behandeling, en dus het gehalte aconitines in kruidenpreparaten, kan echter variëren.
- De toxiciteit van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* wordt bepaald door de aanwezige aconitines die acute cardiotoxische en neurotoxische effecten hebben. Aconitine, mesaconitine en hypaconitine hebben een vergelijkbare werking. Er zijn geen gegevens beschikbaar over eventuele mutageniteit, reproductietoxiciteit, chronische toxiciteit of carcinogeniteit van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* of aconitines.
- Hoewel er verschillende gevallen van vergiftiging met *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* zijn beschreven, ontbreekt veelal informatie over de ingenomen hoeveelheid aconitines. Ook zijn de waargenomen symptomen niet gekoppeld aan doseringen.
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen kwantitatieve risicobeoordeling uitgevoerd worden. De risicobeoordeling is derhalve kwalitatief, gericht op het in kaart brengen van de schadelijke of toxische effecten van *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii*.

## 4.2 Beoordeling *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii*

Net als *Aconitum napellus* bevatten *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* in alle delen van de plant aconitines. De gehalten aconitines zijn het hoogst in de wortels, welke voornamelijk gebruikt worden in kruidenpreparaten. Als gevolg van de aanwezigheid van aconitines, waarvan aconitine waarschijnlijk de belangrijkste is, kunnen aan *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* acute cardiotoxische en neurotoxische eigenschappen worden toegeschreven. Vergiftiging kan fataal zijn door het optreden van ernstige hartritmestoornissen. Aconitine is zowel na orale inname als na inademing zeer giftig en heeft een klein therapeutisch venster. De beschikbare informatie geeft aan dat de gehalten schadelijke aconitines zeer kunnen variëren en weliswaar lager zijn in kruidenpreparaten op basis van behandelde wortels van *Aconitum carmichaeli* of *Aconitum kusnezoffii* dan in preparaten op basis van onbehandelde wortels, maar nog steeds relatief hoog zijn en bij de aanbevolen dosering tot schadelijke effecten kunnen leiden. Voorgaande maakt dat het onwenselijk is dat kruidenpreparaten *Aconitum carmichaeli* of *Aconitum kusnezoffii* bevatten.

## 4.3 Opname in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten

De resultaten van de huidige beoordeling pleiten voor het toevoegen van de Chinese monnikskapsoorten *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* aan onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Het aantal monnikskapsoorten in de bijlage zou daarmee verhoogd worden tot drie. Er bestaan echter ongeveer 300 monnikskapsoorten en het is aannemelijk dat niet alleen de Europese soort *Aconitum napellus* en de Chinese soorten *Aconitum carmichaeli* en *Aconitum kusnezoffii* schadelijke effecten kunnen hebben door aanwezigheid van aconitines. Op basis van de huidige beoordeling kan gesteld worden dat het onwenselijk is dat kruidenpreparaten aconitine of andere, nauw aan aconitine verwante, aconitines bevatten. Dit zou derhalve pleiten voor een meer algemeen verbod voor aconitine en nauw verwante aconitines, zoals dat in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten ook is opgenomen voor aristolochiazuren (of derivaten hiervan) en yohimbe-alkaloïden (of derivaten hiervan).

## Lijst met afkortingen

i.p.	Intraperitoneaal
i.v.	Intraveneus
LD <sub>50</sub>	Dosis die na éénmalige toediening bij 50% van een populatie tot sterfte leidt
Ig	Lichaamsgewicht
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
s.c.	Subcutaan
SIR	Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
VWS	Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization

## Lijst met medische termen

Anestheticum	Verdovend middel
Cardiovasculair	Betrekking hebbend op hart en vaten
Collaps	Instorting; Flauwte; Plotseling afnemen van de levensverrichtingen
Convulsie	Stuip, toeval, sterke krampaanval
Hartinfarct	Afsterven van hartweefsel door (plaatselijke) bloedeloosheid
Hemiplegie	Halfzijdig letsel/verlamming, als gevolg van een hersenbeschadiging
Ischias	Heuppijn, zenuwpijn in het gebied van de heupzenuw
Longoedeem	Vochtophoping in het longweefsel
Paraesthesie	Stoornis in de gevoelswaarneming
Reuma	Verzamelnaam voor acute en chronische ontstekingsachtige aandoeningen van het bewegingsapparaat en omliggende steunweefsels
Ventrikel fibrilleren	Zeer snel en onregelmatig samentrekken (trillen) van de hartkamers

## Lijst met Chinese termen

Caowu	<i>Radix</i> (moederwortel) van <i>Aconitum kusnezoffii</i>
Chuanwu	<i>Radix</i> (moederwortel) van <i>Aconitum carmichaeli</i>
Fuzi	<i>Radix lateralis</i> (laterale wortels, dochterwortels) van <i>Aconitum carmichaeli</i> en verwante monnikskapsoorten
Shenfu	Combinatiepreparaat van Fuzi en Ginseng

## Referenties

---

- 1 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).
- 2 <http://nl.wikipedia.org/wiki/Monnikskap>; via internet, 2008.
- 3 Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2001, nr. 56.
- 4 RIVM-SIR adviesrapport 11420A00 van 28/04/2008.
- 5 Verordening (EG) Nr. 1925/2006 van het Europese Parlement en de Raad van 20 december 2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen, en van het Warenwetbesluit bestuurlijke boeten. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden, jaargang 2007, nr 178.
- 6 Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet database] London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. Accessed 2008.
- 7 Evans WC (1999). Trease and Evans' Pharmacognosy, 14th edition, WB Saunders Company. Saunders.
- 8 Furbee B and Wermuth M (1997). Life-threatening plant poisoning. Medical toxicology 13: 849-888.
- 9 Poisons Information Monograph Aconitum napellus (1990). <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/aconitum.html>
- 10 <http://www.giftpflanzen.com>; via internet, 2008.
- 11 Ono M and Satoh T (1988). Pharmacological studies of lappaconitine. Analgesic activities. Arzneimittelforschung 38: 892-5.
- 12 Gutser UT *et al.* (1998). Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of Aconitum spec. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 357: 39-48.
- 13 Ameri A (1998). The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. Prog Neurobiol. 56: 211-235.
- 14 <http://www.gifte.de>, via internet, 2008.
- 15 Wada K *et al.* (2005). Effects of long-term administrations of aconitine on electrocardiogram and tissue concentrations of aconitine and its metabolites in mice. Forensic Sci. Int. 148:21-29.
- 16 Xiao K *et al.* (2007). Study of aconitine toxicity in rat embryos in vitro. Birth Defects Res. B Dev Reprod Toxicol 80: 208-212.
- 17 Chen MG *et al.* (1995). Clinical study in epidural injection with lappaconitine for post-operative analgesia. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 15:274-276 [abstract geraadpleegd - artikel in Chinees].
- 18 Chan TYK (2002). Incidence of herb-induced aconitine poisoning in Hong Kong. Impact of publicity measures to promote awareness among the herbalists and the public. Drug Safety 25: 823-828.
- 19 Huang J *et al.* (2002). The method for determination of aconitum alkaloids in Radix Aconiti Kusnezoffii. Zhong Yao Cai. 25:878-80 [abstract geraadpleegd - artikel in Chinees].
- 20 Cao H (1993). Determination of aconitine in wutou and related herbal drugs (roots of Aconitum) and their processed products in Hong Kong market. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 18: 279-81, 318 [abstract geraadpleegd - artikel in Chinees].
- 21 Chen JH *et al.* (2008). Determination of aconitine-type alkaloids as markers in fuzi (Aconitum carmichaeli) bij LC/(+)ESI/MS. J Pharm. Biomed. Anal, doi:10.1016/j.jpba.2008.08.022
- 22 Liou SS *et al.* (2005) Comparison of the antinociceptive action of crude Fuzei, the root of Aconitum, and its processed products. J of Ethnopharmacology 99: 379-383.
- 23 <http://www.cbg-meb.nl>; via internet, 2008.
- 24 World Health Organization Regional Publications (1997). Western Pacific Series No. 2. Medicinal Plants in China. Via: <http://www.wpro.who.int/internet/files/pub/69/5.pdf>.
- 25 Chen JH *et al.* (2008). Determination of aconitine-type alkaloids as markers in fuzi (Aconitum carmichaeli) bij LC/(+)ESI/MS. J Pharm Biomed Anal, doi:10.1016/j.jpba.2008.08.022.
- 26 Luo J *et al.* (2008). Ion channel mechanism and ingredient bases of Shenfu Decoction's cardiac electrophysiological effects. J Ethnopharmacology 117: 439-445.
- 27 Li ZE (2006). Clinical research on effects of shenfu injection in different dosage in preventing heart failure occurred in patients of acute myocardial infarction with elevated ST segment. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 26:555-7 [abstract geraadpleegd - artikel in Chinees].

- 
- 28 Zheng CD and Min S (2008). Cardioprotection of Shenfu Injection against myocardial ischemia/reperfusion injury in open heart surgery. *Chin J Integr Med.* 14:10-6.
  - 29 Wang SD *et al.* (2007). Myocardial protective effect of Shenfu injection in patients undergoing valve replacement. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 87:2316-2319 [abstract geraadpleegd - artikel in Chinees].
  - 30 Chan WY *et al.* (1995). Effects of decoctions prepared from *Aconitum carmichaeli*, *Aconitum kusnezoffii* and *Tripterygium wilfordii* on serum lactate dehydrogenase activity and histology of liver, kidney, heart and gonad in mice. *Hum Exp Toxicol* 14:489-93.
  - 31 But PP *et al.* (1994). Three fatal cases of herbal aconite poisoning. *Vet Hum Toxicol* 36: 212-215.
  - 32 Tai YT *et al.* (1992). Cardiotoxicity after accidental herb-induced aconite poisoning. *The Lancet* 340: 1254-1256.
  - 33 Lowe L *et al.* (2008). Herbal aconite tea and refractory ventricular tachycardia. *New England Journal of Medicine* 353:14.
  - 34 Ito K *et al.* (2000). Distribution of *Aconitum* alkaloids in body fluids and tissues in a suicidal case of aconite ingestion. *J Anal Toxicol* 24: 348-353.
  - 35 Imazio M *et al.* (2000). Malignant ventricular arrhythmias due to *Aconitum napellus* seeds. *Circulation* 102: 2907-2908.
  - 36 Mizugaki M *et al.* (1998). Quantitative analysis of *Aconitum* alkaloids in the urine and serum of a male attempting suicide by oral intake of aconite extract. *J Anal Toxicol* 22: 336-340.
  - 37 Poon WT *et al.* (2006). Aconite poisoning in camouflage. *Hong Kong Med J* 12: 456-459.