

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting SIR

RISICOBEOORDELING *PILOCARPUS JABORANDI*

Datum advies:	14 december 2009
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)
Kennisvraag:	Beoordeling <i>Pilocarpus jaborandi</i> (9.1.20 2009)

Probleem: *Pilocarpus jaborandi* is in Nederland zonder beperkingen verkrijgbaar. Het is onduidelijk of dit eventueel risico's met zich meebrengt voor de volksgezondheid. De VWA heeft het RIVM daarom gevraagd een risicobeoordeling op te stellen voor *Pilocarpus jaborandi*, om te bepalen of het kruid zonder beperkingen beschikbaar kan blijven voor de consument dan wel beperkingen noodzakelijk zijn om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Doel: Het opstellen van een risicobeoordeling voor *Pilocarpus jaborandi*.

Inhoudsopgave

1. Inleiding en aanpak	3
2. Resultaten.....	3
2.1 Gebruik van <i>Pilocarpus jaborandi</i>	3
2.2 Werkzaamheid van <i>Pilocarpus jaborandi</i>	4
2.3 Schadelijke effecten van <i>Pilocarpus jaborandi</i>	4
2.4 Experimentele studies naar de toxiciteit van <i>Pilocarpus jaborandi</i>	6
3. Beoordeling.....	8
4. Gebruikte afkortingen en medische termen	11
5. Referenties	13

1. Inleiding en aanpak

Pilocarpus jaborandi is een plant uit de *Rutaceae* familie die voorkomt in Zuid Amerika¹. De plant wordt, net als sommige andere soorten uit deze familie, ook wel aangeduid met Jaborandi^{1,2,3}. In de volksgeneeskunde wordt *Pilocarpus jaborandi* gebruikt voor de behandeling van onder andere oedeem, koorts en ontstekingen¹. De werkzame stof in *Pilocarpus jaborandi* is het imidazol alkaloïde pilocarpine¹. Dit is een in Nederland geregistreerd geneesmiddel⁴.

Pilocarpus jaborandi is in Nederland zonder beperkingen verkrijgbaar. Het is onduidelijk of dit risico's met zich meebrengt voor de volksgezondheid. De VWA heeft het RIVM daarom gevraagd een risicobeoordeling op te stellen voor *Pilocarpus jaborandi*, om te bepalen of het zonder beperkingen beschikbaar kan blijven voor de consument dan wel beperkingen noodzakelijk zijn om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van informatie over *Pilocarpus jaborandi* en/of de werkzame stof pilocarpine in 1) Hager's Handbuch¹ 2) Martindale⁵, 3) Pubmed, Medline en Toxline d.m.v. een literatuursearch naar toxicologische informatie en 4) het internet d.m.v. een search naar relevante informatie. Er is alleen gebruik gemaakt van Nederlands-, Engels-, en Duitstalige bronnen.

2. Resultaten

2.1 Gebruik van *Pilocarpus jaborandi*

Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Pilocarpus jaborandi* bevatten (najaar 2009)⁴. In de volksgeneeskunde worden de bladeren van *Pilocarpus jaborandi* bij uiteenlopende aandoeningen gebruikt, waaronder epilepsie, gonorrhoe, krampen, slijmvliesontsteking, een onvermogen tot urineren, psoriasis, oedeem, koorts, bronchitis, griep, longontsteking, strottenhoofdontsteking, maagdarmonsteking, nieraandoeningen, vergiftigingen en neuroses. Daarnaast wordt het gebruikt in haargroeimiddelen¹. Voor inwendig gebruik worden aftreksels van *Pilocarpus jaborandi* bereid. Aangegeven wordt dat hiervoor 2-6 gram gedroogde bladeren in 150-200 ml water of 10 gram gedroogde bladeren in 1 liter kokend water wordt gebruikt¹. In het laatste geval laat men het mengsel 10 minuten tot 12 uur staan en wordt het daarna gefilterd. Van de resulterende thee wordt 2 maal per dag 200 ml gedronken. Als gemiddelde (éénmalige) dosis en als dagdosering worden respectievelijk 0,5 gram en 6 gram *Pilocarpus jaborandi* bladeren aangegeven. Tot slot wordt melding gemaakt van het gebruik van een tinctuur verkregen door 200 gram gedroogde *Pilocarpus jaborandi* bladeren gedurende 10 dagen bij 60°C te laten weken in ethanol. Eén gram van deze tinctuur wordt toegediend in een warme drank¹. Uit de beschikbare informatie over de wijze van gebruik en dosering van *Pilocarpus jaborandi* kan niets opgemaakt worden over de resulterende doseringen pilocarpine.

Op diverse Nederlandstalige websites worden producten aangeboden die Jaborandi bevatten. Dit betreft met name combinatiepreparaten die zouden helpen bij afvallen en vetverbranding en tegen haaruitval. Ook zijn gesneden Jaborandibladeren verkrijgbaar. Het is niet duidelijk of de Jaborandi in deze producten *Pilocarpus jaborandi* betreft of een verwante plantensoort uit de *Rutaceae* familie. Ook is niet aangegeven hoeveel Jaborandi in de preparaten aanwezig is en met hoeveel pilocarpine dit overeenkomt. Hierdoor is geen informatie beschikbaar over de voorgestelde dosering van *Pilocarpus jaborandi* of pilocarpine in deze preparaten.

Op een aantal websites over aromatherapie wordt melding gemaakt van een etherische olie die door stoomdestillatie wordt gewonnen uit de gedroogde bladeren van *Pilocarpus jaborandi*. Aangegeven wordt echter dat deze olie zeer giftig is en daarom niet wordt toegepast in de aromatherapie⁶.

2.2 Werkzaamheid van *Pilocarpus jaborandi*

De werkzaamheid van *Pilocarpus jaborandi* bij de in paragraaf 2.1 genoemde toepassingen is niet aangetoond. Aangegeven wordt dat het ontbreken van farmacologische en toxicologische studies naar *Pilocarpus jaborandi* te verklaren is doordat de werkzame stof pilocarpine zeer snel na ontdekking geïsoleerd werd uit het kruid¹. Door de beschikbaarheid van pilocarpine zou het gebruik van *Pilocarpus jaborandi* in onbruik zijn geraakt¹.

Pilocarpus jaborandi bevat imidazol alkaloiden, met naast pilocarpine ook pilocarpidine, isopilocarpine, pilosine, epiisopilosine en isopilosine¹. Het gehalte imidazol alkaloiden in de bladeren van *Pilocarpus jaborandi* is 0,6-1%. Pilocarpine wordt gezien als de belangrijkste werkzame stof in *Pilocarpus jaborandi*. Over de andere alkaloiden is weinig informatie beschikbaar. In een verslag uit 1904 van studies met alkaloiden uit bladeren van *Pilocarpus jaborandi* wordt geconcludeerd dat isopilocarpine dezelfde werking heeft als pilocarpine maar 6 tot 20 maal zwakker werkt. Over pilocarpidine wordt vermeld dat het een zelfde, maar veel zwakkere werking heeft als isopilocarpine⁷.

Pilocarpine is een direct werkend parasymphaticomimeticum. Dit houdt in dat pilocarpine het parasymphatische zenuwstelsel kan stimuleren door te binden aan receptoren voor acetylcholine. Kruidenpreparaten op basis van *Pilocarpus jaborandi* kunnen door dit stimulerende effect van pilocarpine een cholinerge werking hebben¹. Pilocarpine kan de secretie verhogen van exocriene klieren, waaronder zweet-, speeksel-, traan-, en ingewandsklieren, en van slijmproducerende cellen in de luchtwegen. Daarnaast stimuleert pilocarpine de contractie van glad spierweefsel in de bronchi, het maagdarmsstelsel, de galblaas, de urinewegen en de blaas^{1,8}. De effecten van pilocarpine op hart en vaten resulteren in eerste instantie in hypotensie en een vertraagd hartritme, maar dit kan gevolgd worden door hypertensie en een verhoogd hartritme⁸. Toediening in het oog resulteert in vernauwing van de pupil^{1,8}.

In Nederland zijn 7 geneesmiddelen die pilocarpine bevatten geregistreerd (najaar 2009)⁴. Pilocarpine wordt in de vorm van oogdruppels (Pilocarpine oogdruppels of Pilocarpine minims) of gel (Pilogel) gebruikt als adjuvans bij de behandeling van glaucoom. Hierbij wordt een dosering van 0,5-2 mg, 2-5 keer per dag aangegeven. Daarnaast wordt pilocarpine in tabletvorm (Salagen) gebruikt bij ernstige vormen van droge slijmvliezen als gevolg van bestraling in het hals/hoofdgebied of bij het syndroom van Sjögren*. De gebruikte dosering hierbij is 5-10 mg, 3-4 keer per dag, met een maximale dagdosering van 30 mg⁸. Het vermogen van pilocarpine om de productie van zweet te stimuleren wordt toegepast voor diagnostische doeleinden, met name om vast te stellen of iemand lijdt aan cystic fibrosis. Hierbij wordt een zweettest uitgevoerd om te bepalen of er sprake is van een verhoogd zoutgehalte in het zweet, wat één van de symptomen van cystic fibrosis is. Voor deze test wordt de zweetproductie gestimuleerd door pilocarpine aan te brengen op de huid en dit vervolgens door middel van een zwakke elektrische stroom in de huid te laten dringen⁹.

Aangegeven wordt dat in een gerandomiseerde dubbel-blinde placebo gecontroleerde studie in patiënten met ernstige vormen van droge slijmvliezen als gevolg van bestraling in het

* Het syndroom van Sjögren is een ziekte die wordt gekenmerkt door terugkerende ontsteking van traan- en speekselklieren, droge mond en oogbindvliesontsteking. Voor een volledige lijst van de gebruikte medische termen zie pagina 10.

hals/hoofdgebied en in patiënten met het syndroom van Sjögren na 12 weken behandeling met pilocarpine een klinische en statistisch significante verbetering werd gezien. In deze studie werd in patiënten met ernstige vormen van droge slijmvliezen door bestraling na toediening van de eerste dosis van 5 of 10 mg pilocarpine de speekselvloed met respectievelijk 63% en 90% verhoogd. In patiënten met het syndroom van Sjögren werd na de eerste dosis van 2,5 of 5 mg pilocarpine respectievelijk een 4- en 13-voudige verhoging van de speekselvloed gezien¹⁰. Ook in gezonde vrijwilligers werd na éénmalige toediening van 5 of 10 mg pilocarpine een toename van de speekselvloed gezien¹⁰.

2.3 Schadelijke effecten van *Pilocarpus jaborandi*

Bijwerkingen en schadelijke effecten van *Pilocarpus jaborandi* kunnen toegeschreven worden aan de actieve stof pilocarpine¹. De informatie over schadelijke effecten van pilocarpine is veelal gerelateerd aan het gebruik van pilocarpine in oogdruppels of ooggel voor de behandeling van glaucoom en/of oraal gebruik van pilocarpine voor de behandeling van ernstige vormen van droge slijmvliezen.

Als bijwerkingen van het gebruik van pilocarpine oogdruppels of gel worden gezichtsstoornissen, een branderig gevoel, pupilvernaauwing, oogbindvliesontsteking, hoornvliesontsteking, dermatitis, verhoogde traanproductie, pijn boven het oog en hoofdpijn genoemd⁸. Bij hoge doseringen kunnen ook systemische effecten optreden zoals misselijkheid, braken, diarree, zweten, speekselvloed, bronchospasmen, trillingen, verwardheid en duizeligheid^{5,8}. Het gebruik van pilocarpine oogdruppels is gecontra-indiceerd bij acute ontsteking van de iris en andere aandoeningen waarbij vernauwing van de pupil ongewenst is en bij aandoeningen van het netvlies waarbij loslaten van het netvlies niet kan worden uitgesloten⁸. In verband met het mogelijk optreden van systemische effecten is daarnaast voorzichtigheid geboden bij astma, een vertraagd hartritme, slecht functioneren van de kransslagaders van het hart, een overactieve schildklier en een vergrote prostaat⁸. Ook wordt aangegeven dat pilocarpine oogdruppels bij patiënten met Alzheimer symptomen kan induceren of verergeren^{5,11}.

Bij oraal gebruik van pilocarpine tabletten kunnen bijwerkingen optreden die gerelateerd zijn aan cholinerge stimulatie. In meer dan 10% van de patiënten die behandeld worden met pilocarpine tabletten treedt hoofdpijn, zweten en een verhoogde frequentie van urineren op. In 1-10% van de patiënten kunnen algehele lichaamszwakte, koude rillingen, ontsteking van de neusslijmvliezen, verwijding van de bloedvaten, hartkloppingen, verhoogde bloeddruk, buikpijn, misselijkheid, diarree, gebrek aan eetlust, braken, verstopping, speekselvloed, tranende ogen, gezichtsstoornissen, oogbindvliesontsteking en oogpijn optreden^{5,8}. Het gebruik van pilocarpine tabletten is gecontra-indiceerd bij onbehandelde cardiovasculaire aandoeningen, bij onbehandelde astma en bij andere chronische ziekten, waarbij gebruik van cholinerge agonisten een risico met zich meebrengt. Ook aandoeningen waarbij samentrekken van de pupil ongewenst is en gesloten-kamerhoekglaucoom worden genoemd als contra-indicaties. In combinatie met β -blokkers kan het gebruik van pilocarpine tabletten geleidingsstoornissen veroorzaken. Tot slot wordt aangegeven dat voorzichtigheid geboden is bij aandoeningen van de luchtwegen, cardiovasculaire aandoeningen, maag/darmzweren, gal- of nierstenen, cognitieve of psychische stoornissen en nierinsufficiëntie⁸.

Overdosering van pilocarpine kan tot een zogenaamde cholinerge crisis leiden. Naast bovengenoemde effecten gerelateerd aan cholinerge stimulatie kunnen daarbij veranderingen in hartritme en bloeddruk, spierkrampen, zwakte en verlamming, een beklemmend gevoel op de borst, onwillekeurige oogbewegingen, onwillekeurige spiertrillingen, verhoogde bronchiale secretie en bronchoconstrictie optreden. Daarnaast kunnen effecten op het centrale zenuwstelsel optreden, waaronder verstoringen van het evenwicht en de coördinatie van

bewegingen, convulsies, coma, onduidelijke spraak, rusteloosheid, agitatie en angst. Sterfte kan optreden door falen van de ademhaling, hartstilstand of een combinatie van effecten⁵.

In de openbare literatuur is een beperkt aantal case studies beschikbaar waarin schadelijke effecten door het gebruik van pilocarpine worden beschreven. Dit betreft drie gevallen waarin het gebruik van pilocarpine bevattende oogdruppels gerelateerd werd aan de verergering van cognitieve gebreken veroorzaakt door Alzheimer en één geval waarin het gebruik van pilocarpine bevattende oogdruppels gerelateerd werd aan het optreden van symptomen lijkend op een psychose^{11,12}. Deze gevallen betroffen oudere patiënten, in leeftijd variërend van 72 tot 78 jaar. Een andere case studie beschrijft het optreden van een derdegraads atrioventriculaire blokkade in een 89-jarige man die gedurende 7 uur pilocarpine oogdruppels kreeg toegediend voor de behandeling van chronisch glaucoom. Nadat gestopt was met het gebruik van pilocarpine verdween de blokkade geleidelijk¹³. Tot slot zijn gevallen beschreven van het optreden van contact urticaria (netelroos) bij het gebruik van pilocarpine in de zweetest en het optreden van contact dermatitis (eczeem) bij het gebruik van pilocarpine voor de behandeling van glaucoom^{9,14}. In beide gevallen geven de gegevens in de geraadpleegde bronnen aan dat de incidentie waarmee deze effecten optreden zeer laag is. In het Cystic Fibrosis Center van de University of North Carolina trad urticaria op bij 7 van de 2059 patiënten die in een periode van 6 jaar een zweetest ondergingen (0,3%)⁹. Op basis van een epidemiologische studie in Duitsland werd geconcludeerd dat het risico op het optreden van contact allergie door gebruik van pilocarpine in de oogheelkunde verwaarloosbaar is¹⁵.

Naast bovengenoemde case studies zijn in de geraadpleegde bronnen een aantal studies gevonden waarin vergiftiging met pilocarpine wordt beschreven. Eén van deze studies rapporteert over 24 vrouwelijke patiënten in een psychogeriatrische afdeling van een ziekenhuis die vermoedelijk eten hadden gekregen dat met pilocarpine besmet was. De resulterende symptomen bestonden in de meeste gevallen uit hoestaanvallen en speekselvloed, soms in combinatie met cyanose. Vijf patiënten werden kortademig. Van deze vijf patiënten moesten er drie in het ziekenhuis behandeld worden en overleden er uiteindelijk twee. Dit betrof patiënten van 82 en 99 jaar oud, hun dood werd toegeschreven aan pilocarpine vergiftiging en, hieraan gerelateerd, het optreden van longontsteking¹⁶. Er was geen informatie beschikbaar over de dosis pilocarpine die de patiënten hebben binnen gekregen. Na onderzoek concludeerde de politie dat niet vastgesteld kon worden hoe het eten besmet was geraakt, maar aangenomen werd dat menselijk ingrijpen hierbij vereist was. Op de afdeling was een voorraad pilocarpine oogdruppels aanwezig¹⁶. In de wetenschappelijke literatuur wordt ook een geval van accidentele vergiftiging met pilocarpine beschreven. Dit betrof een patiënt met Sjögren's syndroom die onbedoeld een overdosis pilocarpine tabletten had ingenomen. Dit resulteerde in een vertraagd hartritme, milde hypotensie en cholinerge symptomen. Na behandeling met 0,5 mg atropine (intraveneus) herstelde de patiënt¹⁷. Ook wordt in de geraadpleegde bronnen één geval beschreven van een poging tot zelfmoord door het drinken en injecteren van pilocarpine oogdruppels. Dit resulteerde in symptomen van parasympatische stimulatie waaronder hevig en herhaaldelijk overgeven. Door dit laatste en door intraveneuze toediening van atropine herstelde de patiënt volledig¹⁸.

2.4 Experimentele studies naar de toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi*

Er zijn geen experimentele studies naar de toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi* beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. De toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi* is daarom beoordeeld aan de hand van informatie over de toxiciteit van de actieve stof pilocarpine. Voor pilocarpine worden zowel systemische effecten als lokale effecten op het oog beschreven. Gezien de toepassing van *Pilocarpus jaborandi* (zie paragraaf 2.1) zijn deze laatste effecten echter minder relevant voor de huidige beoordeling. Deze effecten zullen daarom hier niet in detail besproken worden. Het aantal experimentele studies naar de systemische toxiciteit van

pilocarpine dat is gepubliceerd in peer reviewed wetenschappelijke tijdschriften is beperkt. Een overzicht van experimentele studies met pilocarpine werd gevonden in een product monografie voor Salagen (pilocarpine HCl) tabletten. Deze monografie is opgesteld door Pfizer Canada Inc. en is beschikbaar via de website van Health Canada¹⁰. Hieronder staat een overzicht van de beschikbare toxiciteitgegevens voor pilocarpine, grotendeels gebaseerd op deze monografie.

Acute toxiciteit

Pilocarpine is gelabeld met R-zin 26/28, zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond, en S-zin 25, aanraking met de ogen vermijden¹⁹.

In de monografie worden acute orale LD₅₀ waarden voor ratten gegeven van 911 mg/kg lg (sterfte na gemiddeld 54 minuten), 730 mg/kg lg (sterfte na 1-2 dagen) en 570 mg/kg lg (sterfte na 5 dagen). Aangegeven wordt dat de acute sterfte werd veroorzaakt door cardiorespiratoir falen na epileptische aanvallen. Hierbij werd cholinerge stimulatie gezien met een verlaagde lichaamstemperatuur, lever- en longoedeem, en congestie in meerdere organen, in sommige gevallen met bloedingen of trombose. De vertraagde sterfte trad op door respiratoir falen bij een verlaagde lichaamstemperatuur en catatonie. Hierbij werd anorexie, gewichtsverlies, adipositas, uitdroging, en congestie of schade in lever, nieren, hersenen, hart, milt, bijnieren, alvleesklier en testes gezien. Na vijf dagen traden daarnaast onder andere atrofie van de thymus en testes en zuurstoftekort in de longen op. Ook na subcutane toediening van pilocarpine aan ratten trad acute (gemiddeld na 34 minuten, LD₅₀ 642 mg/kg lg) en vertraagde (4 dagen, LD₅₀ 430 mg/kg lg) sterfte op. De intraperitoneale LD₅₀ in muizen varieerde van 155 tot 181 mg/kg lg¹⁰.

Intraperitoneale injectie van hoge doseringen pilocarpine (100-400 mg/kg lg) wordt gebruikt om in proefdieren temporaalkwab epilepsie na te bootsen. Dit wordt gedaan om onderzoek te doen naar epilepsie, o.a. voor het vinden van nieuwe behandelmethoden. De proefdieren ontwikkelen eerst acute status epilepticus, wat na een latente periode gevolgd wordt door het herhaaldelijk optreden van spontane toevallen. Daarnaast ontstaan er beschadigingen in de hersenen. Het op deze manier induceren van epilepsie in proefdieren gaat gepaard met sterfte, waarbij het sterftepercentage afhankelijk is van soort, ras, leeftijd en geslacht van de gebruikte dieren en van het studieprotocol²⁰.

Subchronische toxiciteit

In de monografie wordt melding gemaakt van een subchronische toxiciteitsstudie waarin ratten gedurende 100 dagen 6 dagen per week pilocarpine toegediend kregen door middel van een sonde. De gebruikte doseringen waren 0,39- 0,78- 1,95- 7,8- 19,5- 39, 78, 156, 234, 312, 390, 468, 546, 624, 708 en 780 mg/kg lg/dag. Bij doseringen vanaf 7,8 mg/kg lg/dag trad kwijlen op. Doseringen vanaf 39 mg/kg lg/dag resulteerden in sterke speekselvloed, diarree, prikkelbaarheid en een onverzorgde vacht. Bij doseringen vanaf 19,5 mg/kg lg/dag werd onder andere longontsteking, congestie in veneuze haarvaten, tekenen van spermatogenese remming en schade aan de nier en de lever gezien. De LD₅₀ (100 dagen) was 156 mg/kg lg/dag, de LD₉₉ (100 dagen) 255 mg/kg lg/dag¹⁰. De NOAEL in deze studie is 1,95 mg/kg lg. Het optreden van kwijlen bij een dosering van 7,8 mg/kg lg/dag wordt gezien als een ongewenst effect omdat dit, hoewel relatief onschuldig, aangeeft dat pilocarpine bij deze dosering cholinerge effecten heeft.

Reproductietoxiciteit

Orale toediening van pilocarpine aan ratten in een dosering van 18 mg/kg lg/dag resulteerde in een verminderde vruchtbaarheid en een verminderde beweeglijkheid en abnormale morfologie van de zaadcellen. Of de verminderde vruchtbaarheid werd veroorzaakt door effecten van pilocarpine op de mannetjes of de vrouwtjes is niet duidelijk¹⁰. Een andere bron vermeldt dat in honden blootstelling aan 3 mg/kg lg/dag pilocarpine gedurende 6 maanden de vorming van zaadcellen verstoort²¹. Twee studies

in zwangere ratten lieten effecten van pilocarpine op de foetus zien. Toediening van 90 mg/kg lg/dag resulteerde in een afname van het foetale lichaamsgewicht en een toename van de incidentie van skeletafwijkingen. In een andere studie resulteerde orale toediening van 18 mg pilocarpine/kg lg/dag tijdens de zwangerschap en lactatie in een afname van de overleving en het lichaamsgewicht van de pups. Een dosering van 36 mg/kg lg/dag resulteerde in een verhoogde incidentie van doodgeboren pups¹⁰. Verdere informatie over bovengenoemde studies was niet beschikbaar. Er zijn in de geraadpleegde bronnen geen gegevens gevonden over de reproductietoxiciteit van pilocarpine in mensen. Het is niet mogelijk om op basis van deze gegevens een NOAEL voor reproductietoxiciteit af te leiden omdat geen van de geteste doseringen zonder effect was. De laagste effectdosering was 3 mg/kg lg/dag.

Mutageniteit

In de monografie wordt aangegeven dat uit verschillende *in vivo* en *in vitro* studies geen aanwijzingen naar voren zijn gekomen dat pilocarpine genotoxisch is. Verdere informatie wordt hierbij niet gegeven. In de geraadpleegde wetenschappelijke literatuur zijn twee studies beschikbaar die *in vivo* genotoxische eigenschappen van pilocarpine nitraat in beenmergcellen van muizen laten zien (micronucleus vorming en chromosoom afwijkingen)^{22,23}.

Carcinogeniteit

Orale toediening van pilocarpine hydrochloride gedurende 104 weken resulteerde in ratten in een significante verhoging van de incidentie van goedaardige tumoren van het bijniermerg bij een dosering van 18 mg/kg lg/dag, maar niet bij een dosering van 9 mg/kg lg/dag. Aangegeven wordt dat de klinische relevantie van deze observatie onduidelijk is door de hoge incidentie van deze tumoren in de controlegroep¹⁰. Een andere bron vermeldt dat pilocarpine bij muizen in een orale carcinogeniteitstudie met doseringen tot 30 mg/kg lg/dag geen tumoren veroorzaakte²¹. Verder informatie over de toxische effecten van pilocarpine in deze studies is niet gevonden.

3. Beoordeling

- *Pilocarpus jaborandi* wordt in de volksgeneeskunde bij uiteenlopende aandoeningen gebruikt. De werkzame stof in *Pilocarpus jaborandi* is het imidazol alkaloïde pilocarpine. Omdat er geen experimentele studies naar de toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi* beschikbaar zijn in de geraadpleegde bronnen is de toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi* beoordeeld aan de hand van informatie over de toxiciteit van de actieve stof pilocarpine. Gezien de toepassingen van *Pilocarpus jaborandi* is hierbij alleen gekeken naar de systemische effecten van pilocarpine.
- Pilocarpine is een parasympaticomimeticum. De cholinerge werking van pilocarpine uit zich o.a. in een verhoogde secretie van exocriene klieren, waaronder zweet-, speeksel- en traanklieren. In gezonde vrijwilligers werd na éénmalige toediening van 5 mg pilocarpine (bij een lichaamsgewicht van 70 kg overeenkomend met 0,071 mg/kg lg) een verhoogde speekselvloed gezien. Bij patiënten met ernstige vormen van droge slijmvliezen als gevolg van bestraling en in patiënten met het syndroom van Sjögren werd dit na een éénmalige dosis van respectievelijk 5 en 2,5 mg gezien. De hoogste dosering waarbij in dierstudies met herhaalde toediening van pilocarpine *geen* cholinerge effecten werden gezien was 1,95 mg/kg lg/dag.
- Pilocarpine is gelabeld met R-zin 26/28, zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond, en S-zin 25, aanraking met de ogen vermijden. Voor pilocarpine zijn orale en subcutane LD₅₀ waarden beschikbaar. Daarnaast zijn er gegevens over de subchronische

toxiciteit van pilocarpine in ratten, de carcinogeniteit van pilocarpine in ratten en muizen, de reproductietoxiciteit van pilocarpine in ratten, en de effecten van pilocarpine op de spermatogenese in honden beschikbaar.

- De bijwerkingen en toxiciteit van pilocarpine zijn gerelateerd aan de effecten van cholinerge stimulatie. Bij overdosering kunnen onder andere veranderingen in hartritme en bloeddruk, spierkrampen, verlamming en bronchoconstrictie optreden. Sterfte kan optreden door falen van de ademhaling, hartstilstand of een combinatie van effecten. Studies in proefdieren laten daarnaast zien dat pilocarpine schadelijke effecten kan hebben op de vruchtbaarheid en de spermatogenese. Tot slot zijn er beperkte aanwijzingen dat pilocarpine genotoxisch zou kunnen zijn.

Op basis van bovenstaande gegevens kan gesteld worden dat het gebruik van *Pilocarpus jaborandi* schadelijke effecten kan hebben op de gezondheid. Het is daarom onwenselijk dat *Pilocarpus jaborandi* zonder beperkingen beschikbaar blijft voor de consument. Om de veiligheid voor de consument te garanderen kunnen de volgende twee beperkingen overwogen worden:

- 1) Het hanteren van een grenswaarde voor het gehalte pilocarpine in kruidenpreparaten, opdat het gebruik resulteert in doseringen lager dan de veilig geachte dagdosering voor pilocarpine. Voor vaststelling van een grenswaarde kunnen de resultaten uit de verschillende studies als uitgangspunt gebruikt worden:
 - De NOAEL voor cholinerge effecten in de subchronische toxiciteitsstudie in ratten. Deze NOAEL van 1,95 mg/kg lg/6 dagen per week kan omgerekend worden naar een NOAEL van $1,95 * 6/7 = 1,67$ mg/kg lg/dag. Toepassen van een inter- en intraspecies factor van 10 elk, om rekening te houden met verschillen tussen respectievelijk mens en dier en mensen onderling, resulteert in een grenswaarde voor pilocarpine van 0,017 mg/kg lg/dag.
 - De LOAEL van 18 mg/kg lg/dag voor reproductietoxiciteit in studies in ratten. Toepassen van 1) een correctiefactor van 10 omdat in plaats van een NOAEL een LOAEL wordt gebruikt als uitgangspunt en 2) een inter- en intraspecies factor van 10 elk, om rekening te houden met verschillen tussen respectievelijk mens en dier en mensen onderling, resulteert in een grenswaarde voor pilocarpine van 0,018 mg/kg lg/dag.
 - De LOAEL van 3 mg/kg lg/dag voor de effecten van pilocarpine op de spermatogenese in honden. Toepassen van 1) een correctiefactor van 10 omdat in plaats van een NOAEL een LOAEL wordt gebruikt als uitgangspunt, 2) een intraspecies factor van 10 om rekening te houden met verschillen tussen mensen onderling, en 3) een interspecies factor van 3 om rekening te houden met verschillen tussen mens en dier, resulteert in een grenswaarde voor pilocarpine van 0,010 mg/kg lg/dag. Het gebruik van een interspecies factor van 10 lijkt in dit geval te conservatief omdat de hond gevoelig lijkt voor effecten op de spermatogenese. In de subchronische toxiciteitsstudie in ratten werden tekenen van spermatogenese remming pas gezien bij doseringen vanaf 19,5 mg/kg lg/dag (NOAEL 7,8 mg/kg lg/dag).

Toepassen van de meest conservatieve **grenswaarde voor pilocarpine van 0,01 mg/kg lg/dag** komt voor een persoon van 70 kg overeen met een maximale dagdosering van 0,7 mg pilocarpine. Als wordt aangenomen dat *Pilocarpus jaborandi* 1% pilocarpine bevat (zie paragraaf 2.2) komt dit overeen met 70 mg *Pilocarpus jaborandi*.

Opgemerkt wordt dat bij de overweging een grenswaarde in te stellen voor het gehalte pilocarpine in kruidenpreparaten ook de volgende punten meegenomen moeten worden:

- De berekende maximale dagdosering is een factor 7 lager dan de dosis pilocarpine die na éénmalige toediening in gezonde vrijwilligers een verhoogde speekselproductie veroorzaakte (5 mg). Het is niet bekend bij welke dosering pilocarpine in mensen *geen* cholinerge effecten optreden.
 - Er zijn beperkte aanwijzingen dat pilocarpine genotoxisch zou kunnen zijn.
 - Het is niet bekend hoe de grenswaarde zich verhoudt tot de aangegeven wijze van gebruik van *Pilocarpus jaborandi* als thee, of het gebruik van Jaborandi in de in paragraaf 2.1 genoemde preparaten.
- 2) Het lijkt niet waarschijnlijk dat additionele informatie over de toxiciteit van *Pilocarpus jaborandi* of pilocarpine zal resulteren in een lagere grenswaarde dan onder 1 afgeleid. Echter, op basis van bovengenoemde overwegingen kan er voor gekozen worden over te gaan op een **verbod op de aanwezigheid van pilocarpine of *Pilocarpus jaborandi* in kruidenpreparaten**. In het laatste geval wordt aangenomen dat het gebruik van *Pilocarpus jaborandi* in een kruidenpreparaat resulteert in aanwezigheid van pilocarpine in het kruidenpreparaat. Er wordt dan geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat door de wijze van prepareren pilocarpine wel in het kruid maar niet in het kruidenpreparaat aanwezig zou kunnen zijn.

Conclusie

Gezien de schadelijke effecten die het in *Pilocarpus jaborandi* aanwezige pilocarpine kan hebben op de gezondheid is het onwenselijk dat het kruid zonder beperkingen beschikbaar blijft voor de consument. Om de veiligheid voor de consument te garanderen kan 1) een grenswaarde ingesteld worden voor het gehalte pilocarpine in kruidenpreparaten, opdat het gebruik resulteert in doseringen lager dan de veilig geachte dosering voor pilocarpine van 0,01 mg/kg lg/dag of 2) een verbod ingesteld worden op de aanwezigheid van pilocarpine of *Pilocarpus jaborandi* in kruidenpreparaten. Op basis van de gegeven informatie kan een afweging gemaakt worden welke mate van bescherming gewenst is.

4. Gebruikte afkortingen en medische termen

Afkortingen

LD ₅₀	Dosis die na éénmalige toediening bij 50% van een populatie tot sterfte leidt
LD ₅₀ (100 dagen)	Dosis die na dagelijkse toediening gedurende 100 dagen bij 50% van een populatie tot sterfte leidt
LD ₉₉ (100 dagen)	Dosis die na dagelijkse toediening gedurende 100 dagen bij 99% van een populatie tot sterfte leidt
Ig	Lichaamsgewicht
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SIR	Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit

Medische termen

adipsie	gebrek aan dorst
agitatie	opwinding, onrust
agonist	stof die de werking van een andere stof versterkt
anorexie	gebrek aan eetlust
atrioventriculaire blokkade	geleidingstoornis van het hart
atrofie	teruggang in de voedingstoestand van organen, waardoor deze verkleinen of verschrompelen
bronchi	luchtpijpvertakkingen
bronchitis	ontsteking van het slijmvlies van de bronchi
bronchoconstrictie	vernauwing van de kleinere bronchiale vertakkingen
bronchospasmen	kramp(toestand) van de bronchiale spieren
cardiorespiratoir	met betrekking tot het hart en de ademhaling
cardiovasculair	met betrekking tot het hart en de vaten
catatonie	motorische inactiviteit of doelloze overmatige activiteit
cholinerge werking	prikkeloverdracht in het zenuwstelsel door acetylcholine; heeft plaats bij motorische zenuwuiteinden en bij de parasympathicus
cholinerge crisis	ziektebeeld gekenmerkt door o.a. pupilvernauwing, speekselvloed, braken, diarree, zweten, bronchospasmen en spiertrillingen
congestie	overmatige bloedtoevoer naar een orgaan in het lichaam
coma	diepe bewusteloosheid
convulsie	stuip, toeval, sterke krampaanval
cyanose	blauwe verkleuring van huid en slijmvliesen
cystic fibrosis	taaislijmziekte
dermatitis	huidontsteking
eczeem	aandoening van de oppervlakkige huidlagen, met o.a. roodheid, blaasjes, schilfering en jeuk
epilepsie	het aanvalsgewijs, meestal kortdurend, plaatsvinden van veranderingen in de elektrische activiteit van hersencellen, met stoornissen in de hersenfunctie tot gevolg (het insult, de aanval)
exocrien	afscheidend d.m.v. een afvoerbuis

glaucoom	groene staar; wordt veroorzaakt door verhoogde druk binnen het oog
gonorroe	geslachtsziekte veroorzaakt door <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
hypertensie	verhoogde bloeddruk
hypotensie	verlaagde bloeddruk
intraperitoneaal	binnen het buikvlies
intraveneus	in een ader
neurose	term voor psychische stoornissen met als voornaamste symptomen angst of afweermechanismen tegen angst
oedeem	waterzucht; overmatige ophoping van vocht in het weefsel (intercellulaire ruimte)
parasympathicomimeticum	stof die stimulerend werkt op parasympatische zenuwen
psoriasis	chronische huidaandoening, gekenmerkt door een schilferende, droge, niet besmettelijke huiduitslag
psychogeriatric	1) de wetenschap betreffende het ontstaan, de behandeling en de preventie van psychische stoornissen, gerelateerd aan de ouderdom; 2) de hulpverlening aan alle ouderen die door een samenspel van geestelijke, lichamelijke en sociale factoren in hun functioneren zodanig belemmerd worden, dat zij zich niet zonder hulp staande kunnen houden
psychose	algemene term om een psychische stoornis aan te duiden
respirator	met betrekking tot de ademhaling
status epilepticus	toestand waarbij de patiënt aanhoudend gegeneraliseerde epileptische aanvallen heeft
syndroom van Sjögren	ziekte gekenmerkt door terugkerende ontsteking van traan- en speekselklieren, droge mond en oogbindvliesontsteking
trombose	vorming van een vastzittend bloedstolsel in een ader, slagader of in het hart
urticaria	netelroos, met hevige jeuk en uitslag gepaard gaande huiduitslag
vasculair	met betrekking tot de vaten

Deze lijst is opgesteld met behulp van het Coelho Zakwoordenboek der Geneeskunde²⁴.

5. Referenties

- 1 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).
- 2 Grieves M (1st publication 1931) A modern herbal. Via internet (2009): [www. botanical.com](http://www.botanical.com)
- 3 Wikipedia. Via internet (2009): <http://en.wikipedia.org/wiki/Pilocarpus>
- 4 CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen). Via internet (2009): <http://www.cbg-meb.nl>.
- 5 Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet database] London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. (2009).
- 6 Diverse websites (2009): www.perfectbody.nl; www.pillenwinkel.nl; www.allemaalvitaal.nl; www.haaruitvalwinkel.nl; www.aromatherapiewebwinkel.com
- 7 Marshall CR. On the physiological action of the alkaloids of jaborandi leaves. *J Physiol.* 31(2):120-56, 1904.
- 8 Farmacotherapeutisch Kompas (CVZ). Via internet (2009): <http://www.fk.cvz.nl/>
- 9 LeGrys VA, Retsch-Bogart GZ. Urticaria associated with the pilocarpine iontophoresis sweat test. *Pediatr. Pulmonol.* 24(4):296-7, 1997.
- 10 Pfizer Canada Inc. Product Monograph Salagen tablets. 2003. Via de website van Health Canada (2009): <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=eng&code=43182>
- 11 Reyes PF, Dwyer BA, Schwartzman RJ, Sacchetti T. Mental status changes induced by eye drops in dementia of the Alzheimer type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 50(1):113-5, 1987.
- 12 Sirois FJ. Pilocarpine psychosis. *Psychosomatics.* 46(1):88, 2005.
- 13 Littmann L, Kempler P, Rohla M, Fenyvesi T. Severe symptomatic atrioventricular block induced by pilocarpine eye drops. *Arch. Intern. Med.* 147(3):586-7, 1987. [Abstract geraadpleegd]
- 14 Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am. J. Contact Dermat.* 12(4):217-9, 2001. [Abstract geraadpleegd]
- 15 Uter W, Menezes de Pádua C, Pfahlberg A, Nink K, Schnuch A, Behrens-Baumann W. Contact allergy to topical ophthalmological drugs - epidemiological risk. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 226(1):48-53, 2009. [Abstract geraadpleegd]
- 16 Cordner SM, Fysh RR, Gordon H, Whitaker SJ. Deaths of two hospital inpatients poisoned by pilocarpine. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 293(6557):1285-7, 1986.
- 17 Hendrickson RG, Morocco AP, Greenberg MI. Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomia. *J. Emerg. Med.* 26(4):429-32, 2004. [Abstract geraadpleegd]
- 18 Pfliegler GP, Palatka K. Attempted suicide with pilocarpine eyedrops. *Am. J. Ophthalmol.* 120(3):399-400, 1995. [Abstract geraadpleegd]
- 19 ESIS (European chemical Substance Information System). Via internet (2009); <http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/>
- 20 Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci. Methods* 172(2):143-57, 2008
- 21 Drugs.com Via internet (2009): <http://www.drugs.com/pro/pilocarpine.html>
- 22 Hegde MJ, Sujatha TV. *In vivo* genotoxicity of the alkaloid drug pilocarpine nitrate in bone marrow cells and male germ cells of mice. *Mutat. Res.* 344(3-4):103-8, 1995.
- 23 Prabhu MP; Hegde MJ The effects of pilocarpine nitrate upon the mitotic index of mouse bone marrow cells. *Mutagenesis* 6: 533-6, 1991.
- 24 Jochems AAF, Joosten FWMG (ed.) Coëlho Zakwoordenboek der Geneeskunde. 25^e druk, Arnhem, Nederland, 1997