



## RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

### Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting (SIR)

#### BEOORDELING VAN DE GEZONDHEIDSRISICO'S VAN EEN AANTAL SPECIFIEKE STOFFEN IN KRUIDENPREPARATEN

---

Datum advies:	30-03-2011 (herziene versie)
Opsteller advies:	S.M.F. Jeurissen, P.J.C.M. Janssen
Toetsers advies:	M.E.J. Pronk, W.C. Mennes
Kennisvraag:	5.1.21: Kruiden(preparaten) en voedingssupplementen (onderdeel a)
Project:	V/320030 Kruiden – beleidsondersteuning VWS

---

Probleem: Het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten verbiedt expliciet het gebruik van bepaalde planten/kruiden in kruidenpreparaten vanwege hun toxische effecten. Op de lijst met 'verboden kruiden' staat op dit moment per plantengeslacht doorgaans slechts één (meestal Europese) soort genoemd. Het is echter aannemelijk dat ook soorten die verwant zijn aan deze 'verboden kruiden' bij gebruik in kruidenpreparaten tot schadelijke effecten voor de gezondheid kunnen leiden. Hetzelfde kan gelden voor niet-verwante kruiden die dezelfde schadelijke stoffen bevatten als kruiden die zijn opgenomen in de lijst.

Doel: Het opstellen van risicobeoordelingen voor een aantal specifieke stoffen in kruidenpreparaten om te beoordelen of een maximaal toelaatbaar gehalte in kruidenpreparaten vast te stellen is of dat een algemeen verbod op deze stoffen in kruidenpreparaten te prefereren is.

## **Inhoudsopgave**

<b>1. Inleiding</b>	<b>3</b>
<b>2. Werkwijze en opbouw adviesrapport</b>	<b>4</b>
<b>3. Toxicologische informatie</b>	<b>5</b>
3.1 Toxicologische informatie atropine, hyoscyamine en scopolamine	5
3.2 Toxicologische informatie aconitines	10
3.3 Toxicologische informatie colchicine	13
3.4 Toxicologische informatie strychnine	16
<b>4. Afleiding gezondheidskundige inname limiet (TDI, IIL)</b>	<b>18</b>
4.1 Atropine, hyoscyamine en scopolamine	19
4.2 Aconitine	20
4.3 Colchicine	21
4.4 Strychnine	21
<b>5. Afleiding productnormen</b>	<b>22</b>
<b>6. Conclusies</b>	<b>23</b>
<b>7. Referenties</b>	<b>25</b>

## 1. Inleiding

In 2001 is het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten vastgesteld (Warenwet 2001) met daarop volgend wijzigingen in 2003, 2005 en 2007 (Warenwet 2003, 2005, 2007). Volgens het Besluit mogen kruidenpreparaten slechts kruidensubstanties bevatten in hoeveelheden die niet schadelijk zijn voor de volksgezondheid. Bovendien verbiedt het Warenwetbesluit expliciet het gebruik van kruiden in kruidenpreparaten die opgenomen zijn in bijlage II van het besluit ('verboden kruiden'). Daarnaast regelt het Besluit dat kruidenpreparaten geen aristolochiazuren of derivaten hiervan of yohimbe-alkaloïden of derivaten hiervan mogen bevatten en dat de hoeveelheid toxische pyrrolizidine-alkaloïden in kruidenpreparaten niet meer dan 1 µg/kg of per liter mag bedragen.

Het RIVM heeft in opdracht van VWS de afgelopen jaren de gezondheidsrisico's van de kruiden op bijlage II beoordeeld, 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 (EU 2006). Deze beoordelingen zijn in 2009 gepubliceerd in een RIVM rapport (RIVM 2009). Voor 37 'verboden kruiden' en de enige 'verboden schimmel' is 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.

In het rapport is tevens op basis van de beoordelingen een aantal stoffen die voorkomen in de 'verboden kruiden' aangewezen waarvan aanwezigheid in kruidenpreparaten tot ernstige toxische effecten zou kunnen leiden. Deze stoffen worden weergegeven in Tabel 1.

*Tabel 1: Stoffen waarvan aanwezigheid in kruidenpreparaten tot ernstige toxische effecten kan leiden.*

---

Hartglycosiden (onder andere digoxine, digitoxine, oleander cardenoliden en strofantine-achtige alkaloiden)
Tropane alkaloiden (atropine, hyoscyamine en scopolamine)
Thujon
Genotoxische en/of carcinogene componenten
Aconitine en nauw verwante aconitines
Colchicine
Ergotamine, ergometrine en overige ergotalkaloiden
Yohimbe alkaloiden*
Podophyllotoxine
Anemonine en protoanemonine
Ricine
Sparteïne
Strychnine

---

\* Sinds 2007 is een algemeen verbod op de aanwezigheid van yohimbe-alkaloïden of derivaten hiervan in kruidenpreparaten opgenomen in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

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 stoffen bevatten die vermeld staan in Tabel 1. Het gebruik van dergelijke kruiden(preparaten) zou dus net zo goed kunnen leiden tot schadelijke effecten voor de gezondheid. Hetzelfde geldt voor niet-verwante kruiden die dezelfde schadelijke stoffen bevatten als kruiden die zijn opgenomen in de lijst.

Tabel 1 komt voort uit de beoordeling van de kruiden die op dit moment op onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit staan. Er zijn echter ook andere dan de hierboven genoemde stoffen in planten die potentieel (zeer) toxisch zijn en waarvan het gebruik in aanmerking zou komen voor regulering. Hier is echter binnen het kader van dit adviesrapport niet naar gekeken.

VWS wil mogelijk het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (met name onderdeel II van de bijlage) herzien en één van de mogelijkheden die VWS op dit moment overweegt is om naast de lijst met verboden kruiden een lijst met verboden stoffen en/of stoffen waarvoor een maximaal gehalte in kruidenpreparaten geldt op te nemen in het Warenwetbesluit. Om inzicht te verkrijgen in de haalbaarheid van een dergelijke aanpak verzoekt VWS het RIVM om voor een aantal stoffen uit Tabel 1 te beoordelen of een maximaal toelaatbaar gehalte in kruidenpreparaten vast te stellen is of dat een algemeen verbod op deze stoffen in kruidenpreparaten te prefereren is.

## 2. Werkwijze en opbouw adviesrapport

Om inzicht te verkrijgen in de haalbaarheid van de hierboven beschreven aanpak, zijn voor het huidige adviesrapport een beperkt aantal stoffen uit Tabel 1 geselecteerd waarvoor geprobeerd wordt om een maximaal toelaatbare gehalte in kruidenpreparaten vast te stellen. Die stoffen zijn geselecteerd waarvan bekend is dat ze een zeer hoge acute toxiciteit hebben. Deze stoffen zijn in het kader van Classificatie en Labelling gelabeld met de R-zinnen R26, R27 en/of R28 en worden weergegeven in Tabel 2. Indien een stof gelabeld is met R28 dan is de orale LD<sub>50</sub> < 25 mg/kg lg. Indien een stof gelabeld is met R27 dan is de dermale LD<sub>50</sub> < 50 mg/kg lg. Indien een stof gelabeld is met R26, dan is de inhalatoire LD<sub>50</sub> < 0,5 mg/L damp/gas.

*Tabel 2: Stoffen waarvan aanwezigheid in kruidenpreparaten tot ernstige toxische effecten kan leiden en welke gelabeld zijn met de R-zinnen 26, 27 en/of 28.*

Naam	Labelling	Betekenis
Atropine	R26, R28	Zeer giftig bij inademing en opname door de mond
Hyoscyamine	R26, R28	Zeer giftig bij inademing en opname door de mond
Scopolamine	R26, R27, R28	Zeer giftig bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond
Aconitine	R26, R28	Zeer giftig bij inademing en opname door de mond
Colchicine	R26, R28	Zeer giftig bij inademing en opname door de mond

Strychnine	R27, R28	Zeer giftig bij aanraking met de huid en opname door de mond
------------	----------	--

Voor het afleiden van gezondheidkundige inname limieten (grenswaarden) die een maximaal toelaatbaar gehalte of een algemeen verbod in kruidenpreparaten kunnen onderbouwen, zijn kwantitatieve gegevens met betrekking tot de toxiciteit van deze stoffen nodig. Om die te verkrijgen is gebruikt gemaakt van de informatie in het ‘verboden kruiden’ rapport over deze stoffen (RIVM 2009). Voor aconitine is tevens gebruikt gemaakt van een beoordeling van Chinese monnikskapsoorten die in 2008 in opdracht van de Voedsel en Warenautoriteit (VWA) is uitgevoerd (RIVM 2008). Daarnaast is in Scopus, Pubmed en op de site van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Farmacotherapeutisch Kompas gezocht naar aanvullende kwantitatieve toxicologische informatie over deze stoffen.

In hoofdstuk 3 wordt een overzicht gegeven van de beschikbare toxicologische informatie over bovengenoemde stoffen. In hoofdstuk 4 wordt, na een introductie over het afleiden van een gezondheidkundige inname limiet, bekeken of een dergelijke limiet op basis van de beschikbare gegevens afgeleid kan worden voor deze stoffen. Vervolgens wordt in hoofdstuk 5 bekeken of de afgeleide limieten om te zetten zijn naar productnormen, en volgen in hoofdstuk 6 de conclusies.

Tot slot is achter in het rapport een lijst met toelichting op de medische termen die gebruikt worden in het rapport opgenomen.

### 3. Toxicologische informatie

#### 3.1 Toxicologische informatie atropine, hyoscyamine en scopolamine

##### Inleiding

De tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine (synoniem: hyoscine) komen voor in de ‘verboden kruiden’ *Atropa belladonna* (wolfskers), *Datura stramonium* (doornappel), *Hyoscyamus niger* (bilzekruid), *Mandragora officinalis* (alruin) en *Scopolia carniolica* (klokbilzenkruid). Ze worden ook wel belladonna-alkaloiden genoemd.

In het ‘verboden kruiden’ rapport werd geconcludeerd dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten tropane alkaloiden bevatten. De tropane alkaloiden remmen parasympatische zenuwfuncties 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, urine-retentie, 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 (RIVM 2009).

Atropine is een racemisch mengsel. Het L-enantiomeer (= hyoscyamine) is verantwoordelijk voor de anticholinerge werking van atropine; het R-enantiomeer bezit een verwaarloosbare anticholinerge werking. Hyoscyamine heeft een ongeveer twee keer zo sterke anticholinerge werking als atropine (Hagers Handbuch 2006).

### Kinetiek

De tropane alkaloiden worden na orale inname snel en volledig opgenomen uit het maagdarmkanaal, en kunnen ook, maar minder goed, opgenomen worden via de huid. Tropane alkaloiden kunnen de bloed-hersenbarrière en de bloed-placenta-barrière passeren en sporen van tropane alkaloiden kunnen in de moedermelk terechtkomen (Hagers Handbuch 2006, EMEA 1998).

### Acute toxiciteit

Voor atropine zijn orale LD<sub>50</sub>-waarden van 622 mg/kg lg (rat) en 400 mg/kg lg (muis) gerapporteerd (EMEA 1998). Voor hyoscyamine zijn geen LD<sub>50</sub>-waarden beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Voor scopolamine is een intraveneuze LD<sub>50</sub>-waarde van 163 mg/kg lg en een intraperitoneale LD<sub>50</sub>-waarde van 328 mg/kg lg voor de muis gerapporteerd (EMEA 1998). Atropine, hyoscyamine en scopolamine zijn in het kader van Classificatie en Labelling geclassificeerd met de R-zinnen 26, 27 en/of 28, dus als zeer giftig na orale, inhalatoire en/of dermale opname. Gezien de getalsmatige grenzen van deze indelingen zijn er waarschijnlijk nog andere acute toxiciteitsdata dan bovenstaande (niet beschreven in beschikbare bronnen). Er zijn aanzienlijke inter- en intraspeciesverschillen in de toxiciteit van atropine beschreven (EMEA 1998, Martindale 2010). De mens lijkt veel gevoeliger voor deze stoffen dan ratten en muizen. Voor volwassenen wordt 100 mg atropine of scopolamine (1,7 mg/kg lg voor een persoon van 60 kg) als letale dosis beschouwd, terwijl dit voor kinderen enkele milligrammen bedraagt (EMEA 1998, Martindale 2010). Er zijn echter ook volwassenen die een dosis van 1 g overleefd hebben (Martindale 2010). Voor volwassenen wordt 10 mg hyoscyamine (0,17 mg/kg lg) als letale dosis beschouwd. Dit is 10 keer lager dan de letale dosis voor atropine, waar op grond van het verschil in anticholinerge werking een factor 2 meer in de lijn der verwachting had gelegen. Perifere effecten zoals droge mond, moeite met slikken, dorst, tachycardie, mydriasis en droge, rode huid kunnen optreden bij therapeutische doses (zie hiervoor onder 'Toepassingen in geneesmiddelen') (EMEA 1998). Effecten op het centrale zenuwstelsel zoals opwinding, hallucinaties en desoriëntatie kunnen in de mens optreden in doseringen vanaf 3 mg atropine (0,05 mg/kg lg) (EMEA 1998).

### Kortdurende toxiciteit

Gegevens over de kortdurende toxiciteit van atropine en hyoscyamine zijn niet beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Over de kortdurende toxiciteit van scopolamine is wel iets bekend.

Groepen van acht mannetjesvarkens werden gedurende 14 of 76 dagen blootgesteld aan een scopolamine-hyoscyamine mengsel (98:2) in concentraties van 1,5-150 mg/kg voer. Pupilverwijding, ademhalingsfrequentie, hartslag en diverse bloedparameters

werden 2 of 3 keer gedurende de studie gemeten. De dieren werden wekelijks gewogen en hun gedrag werd dagelijks geobserveerd. Per groep werden drie dieren na 14 dagen gedood en vijf dieren na 76 dagen. Diverse organen en weefsels werden anatomisch-pathologisch, histologisch en histochemisch beoordeeld en enkele orgaangewichten werden bepaald. In alle blootgestelde dieren trad remming van de groei op; hoe hoger de dosering, hoe eerder voeropname en groei geremd werden. Verder veroorzaakten doseringen van 75 en 150 mg/kg voer verhoogde gehalten aan vetten, cholesterol en triglyceriden in het bloed. Aan het eind van de studie waren er in alle groepen effecten te zien in het maagdarmkanaal; de slijmvliezen waren aangetast en de darmvilli waren necrotisch. De varkens uit de 1,5 en 15 mg/kg voer groep waren rustelozener dan de controledieren en varkens uit de hoogste doseringsgroep vertoonden futloos gedrag en verminderde mobiliteit. De lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL) voor deze studie is 1,5 mg scopolamine-hyoscyamine/kg voer per dag, de laagste geteste dosering (Daskalakis et al. 1997). Dit komt overeen met ongeveer 45 µg scopolamine-hyoscyamine /kg lg/dag.

Verder zijn binnen het National Toxicology Program (NTP) van de Verenigde Staten 16-dagen en 14-weken studies uitgevoerd met scopolamine hydrobromide trihydraat in ratten en muizen (NTP 1997).

Groepen ratten (5/sexe) werden gedurende 16 dagen blootgesteld aan scopolamine hydrobromide trihydraat via een maagsonde in doseringen van 75 tot 1200 mg/kg lg/dag. In alle blootgestelde dieren waren beide pupillen verwijd en in de hoogste doseringsgroep werden ook rode oogleden waargenomen. De toename in lichaamsgewicht van mannetjes blootgesteld aan doseringen van 300 mg/kg lg en hoger was significant verlaagd ten opzichte van de controles. Er waren geen biologisch significante verschillen in orgaangewichten en geen biologisch significante afwijkingen in organen. In de daarop volgende 14-weken studie werden groepen ratten (10/sexe) blootgesteld aan 0, 15, 45, 135, 400 of 1200 mg scopolamine hydrobromide trihydraat/kg lg/dag via een maagsonde. Sterfte werd gezien in 1 rat uit de 45 mg/kg lg groep, 2 ratten uit de 135 mg/kg lg groep, 7 ratten uit de 400 mg/kg lg groep en 15 ratten uit de 1200 mg/kg lg groep. Bij 14 dieren was de sterfte te wijten aan versperring van de slokdarm en de luchtpijp door voedsel en nestmateriaal. Dit zou komen door het remmende effect van scopolamine hydrobromide trihydraat op speekselsecretie en op het gladde spierweefsel van de slokdarm dat betrokken is bij het slikken. Het lichaamsgewicht en de toename in lichaamsgewicht waren significant verlaagd in alle blootgestelde dieren. Daarnaast vertoonden alle blootgestelde dieren pupilverwijding, en alle blootgestelde dieren met uitzondering van vrouwtjes in de laagste doseringsgroep roodheid van het oog. Hyperactiviteit werd waargenomen in enkele blootgestelde dieren, maar was niet dosis gerelateerd. Hypoactiviteit werd ook gezien, vanaf 400 mg/kg lg/dag bij mannetjes en vanaf 135 mg/kg lg/dag bij vrouwtjes. De hematocriet, de hemoglobine concentratie en/of het aantal rode bloedcellen waren iets verhoogd in mannetjes en vrouwtjes blootgesteld aan 45 mg/kg lg of hoger. Een milde neutrofilie trad op bij alle blootgestelde mannetjes; er was geen microscopisch bewijs voor een ontsteking die dit zou kunnen veroorzaken (NTP 1997). De LOAEL in deze studie is 15 mg/kg lg/dag, de laagste geteste dosering. Dit komt overeen met 10 mg scopolamine/kg lg/dag.

Groepen muizen (5/sexe) werden gedurende 16 dagen blootgesteld aan scopolamine hydrobromide trihydraat via een maagsonde in doseringen van 150 tot 1800 mg/kg lg/dag. Sterfte trad op in 1 muis uit de laagste doseringsgroep en 3 muizen uit de hoogste doseringsgroep. Er werden geen effecten op lichaamsgewicht gezien. Alle

blootgestelde dieren hadden verwijde pupillen en keken scheel. Het relatieve levergewicht van de mannetjes in de hoogste doseringsgroep en van alle blootgestelde vrouwtjes was significant verhoogd ten opzichte van de controle groep. Er werden geen significante afwijkingen in organen waargenomen. In de daarop volgende 14-weeken studie werden groepen muizen (10/sexe) blootgesteld aan 0, 15, 45, 135, 400 of 1200 mg scopolamine hydrobromide trihydraat/kg lg/dag via een maagsonde. Sterfte werd gezien in 1 muis uit de 135 mg/kg lg groep en drie muizen uit de 1200 mg/kg lg groep. Het lichaamsgewicht en de toename in lichaamsgewicht van alle blootgestelde mannetjes en van vrouwtjes blootgesteld aan 45 mg/kg lg en hoger waren significant verlaagd ten opzichte van de controlegroep. Verder werden verwijde pupillen, hyperactiviteit en hypoactiviteit waargenomen, maar het is onduidelijk bij welke doseringen dit optrad. Een minimale tot milde neutrofilie trad op in mannetjesmuizen blootgesteld aan 45 mg/kg lg of meer. Er was geen microscopisch bewijs voor een ontsteking die dit zou kunnen veroorzaken. De oestruscyclus van de 1200 mg/kg vrouwtjes was significant langer dan die van controledieren (NTP 1997). De LOAEL in deze studie is 15 mg/kg lg/dag, de laagste geteste dosering. Dit komt overeen met 10 mg scopolamine/kg lg/dag.

#### Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

Ook over de langdurige toxiciteit/carcinogeniteit zijn alleen gegevens over scopolamine beschikbaar.

In 2-jaar studies van het NTP werden ratten en muizen (60 dieren/sexe/groep) blootgesteld aan 0, 1, 5 of 25 mg scopolamine hydrobromide trihydraat/kg lg/dag via een maagsonde. In deze studies werden geen aanwijzingen voor carcinogene eigenschappen van scopolamine hydrobromide trihydraat gevonden.

In ratten werd bij de hoogste dosering (25 mg/kg lg/dag) een daling van het lichaamsgewicht waargenomen. Het percentage overleving was verlaagd in vrouwtjesratten die blootgesteld waren aan 1 en 25 mg/kg lg/dag. In de 1 mg/kg lg groep kwam dit vooral door een overstroming van de kooien door een defect aan de automatische watertoevoer, en was dit dus niet zozeer gerelateerd aan scopolamine blootstelling. Alle blootgestelde dieren hadden verwijde pupillen in beide ogen, maar er werden geen significante bevindingen gedaan tijdens oftalmoscopie (oogonderzoek). De hematocriet was licht verhoogd in mannetjesratten uit de hoogste doseringsgroep, en het aantal reticulocyten (jonge rode bloedcellen) was licht verlaagd in vrouwtjes uit de hoogste doseringsgroep. In de hoogste doseringsgroep werden tijdens gedragstesten enkele significante verschillen in horizontale motoractiviteit, schrikreflex en passieve vermijding gemeten (NTP 1997). De NOAEL in deze studie is 5 mg scopolamine hydrobromide trihydraat/kg lg/dag. Dit komt overeen met 3,5 mg scopolamine/kg lg per dag.

In muizen werd bij de twee hoogste doseringen (5 en 25 mg/kg lg/dag) een daling van het lichaamsgewicht waargenomen. Alle blootgestelde dieren hadden verwijde pupillen in beide ogen, maar er werden geen significante bevindingen gedaan tijdens oftalmoscopie. De hematocriet, de hemoglobine concentratie en het aantal erythrocyten waren licht verlaagd in de vrouwtjes uit de 25 mg/kg lg groep. De verwijde pupillen zijn weliswaar een (farmacologisch) effect van de stof, maar gezien de negatieve bevindingen bij de oftalmoscopie wordt dit niet als een schadelijke effect beschouwd



(net als bij bovenstaande rattenstudie). De NOAEL in deze studie is 1 mg scopolamine hydrobromide trihydraat/kg lg/dag. Dit komt overeen met 0,7 mg scopolamine/kg lg/dag.

### Genotoxiciteit

Scopolamine hydrobromide trihydraat werd binnen het NTP programma ook getest in en viertal genotoxiciteitstesten. De stof was negatief in de Ames test en in een sister chromatid exchange test in Chinese hamster ovarium cellen, in aan- en afwezigheid van metabole activatie. In een *in vitro* chromosoomaberratietest in Chinese hamster ovarium cellen werd bij hoge doseringen wel een positieve respons geobserveerd in aanwezigheid van metabole activatie, maar niet in afwezigheid van metabole activatie; dit werd niet bevestigd in een *in vivo* genotoxiciteitstest (micronucleustest) in muizen (NTP 1997). Hieruit kan geconcludeerd worden dat scopolamine hydrobromide trihydraat niet genotoxisch is.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen over de eventuele genotoxiciteit van atropine en hyoscyamine.

### Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

In de geraadpleegde bronnen zijn geen gegevens gevonden over eventuele reproductietoxiciteit van tropane alkaloiden. Omdat over de effecten van (middelen op basis van) atropine en scopolamine tijdens de zwangerschap geen tot weinig gegevens beschikbaar zijn wordt daarom vooralsnog het gebruik van deze geneesmiddelen tijdens de zwangerschap afgeraden door het CBG (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). Atropine kan overgaan in de moedermelk en vanwege de hogere gevoeligheid van kinderen wordt het gebruik van atropine, en ook scopolamine, tijdens lactatie afgeraden door het CBG. Dit in tegenstelling tot de American Academy of Pediatrics die behandeling met tropane alkaloiden gedurende lactatie niet contra-indiceert. Hyoscyamine is geen geregistreerd geneesmiddel in Nederland (Geneesmiddeleninformatiebank 2010), maar aangenomen kan worden dat het door het CBG afgeraden gebruik van op atropine en scopolamine gebaseerde geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie ook zou gelden voor eventuele op hyoscyamine gebaseerde geneesmiddelen.

### Toepassing in geneesmiddelen

Er zijn op dit moment (augustus 2010) 9 geregistreerde geneesmiddelen op de markt op basis van atropinesulfaat-1-water, één geneesmiddel op basis van scopolamine en enkele geneesmiddelen op basis van butylscopolaminebromide (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). De minimale dagdosering geeft een indicatie van de dosering die in ieder geval een farmacologisch effect zal hebben.

Atropinesulfaat-1-water wordt onder andere gebruikt als mydriaticum en cycloplegicum bij bepaalde oogbehandelingen. De dagdosering voor deze toepassing bedraagt 1 à 2 druppels van 10 mg/ml voor volwassenen (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). Uitgaande van een druppel vloeistof van ongeveer 50 µl komt dit overeen met een dagdosering van ongeveer 0,5-1 mg/dag. Verder worden geneesmiddelen op basis van atropinesulfaat-1-water onder meer gebruikt als premedicatie bij anesthesie, bij sinusbradycardie in de acute fase van een

hartinfarct en als antidotum bij vergiftigingen/overdoses van cholinesteraseremmers en andere stoffen die verlamvend werken op de parasymphatische zenuwen. De dagdosering voor de eerste twee toepassingen varieert van 0,25 tot maximaal 2 mg per dag (intraveneus, intramusculair of subcutaan) (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). Bij toepassing als antidotum wordt een beginndosering van 2-4 mg intramusculair of intraveneus gegeven. Verdere dosering vindt plaats op geleide van de hartslagfrequentie (Farmacotherapeutisch Kompas 2010).

Scopolamine is de werkzame stof in een pleister ter vermindering van symptomen van reisziekte. De scopolamine-afgifte bedraagt ongeveer 1 mg/pleister (Farmacotherapeutisch Kompas 2010). Diverse geneesmiddelen met butylscopolaminebromide in de vorm van omhulde tabletten, zetpillen en injectievloeistof worden gebruikt bij de behandeling van spasmen in het maagdkanaal, de galwegen en de urinewegen. De dagdosering bedraagt 20 tot ongeveer 100 mg (Geneesmiddeleninformatiebank 2010) (overeenkomend met ongeveer 14 tot 68 mg scopolamine).

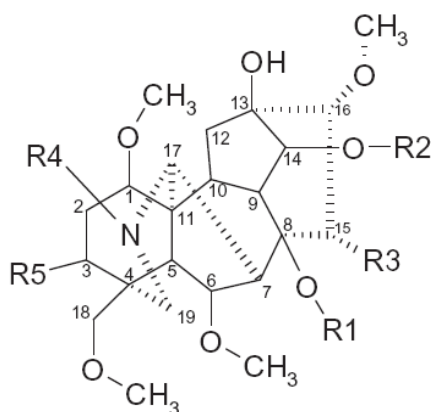
De dagdoseringen van de verschillende middelen en voor de verschillende toepassingen beginnen dus bij ongeveer 0,25 – 1 mg/dag. Bij deze geneesmiddelen wordt aangegeven dat kinderen en ouderen gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van atropine en scopolamine (Farmacotherapeutisch Kompas 2010).

### 3.2 Toxicologische informatie aconitines

#### Inleiding

Aconitine komt voor in het ‘verboden kruid’ *Aconitum napellus* (monnikskap). In het ‘verboden kruiden’ rapport werd geconcludeerd dat de acuut cardiotoxische en neurotoxische eigenschappen van de aconitines, in het bijzonder aconitine, in combinatie met het smalle therapeutisch venster en de grote variatie in het aconitinegehalte, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Aconitum napellus* bevatten (RIVM 2009). Aconitine beïnvloedt de doorlaatbaarheid van de celmembraan voor natrium- en kaliumionen, uiteindelijk resulterend in parasymphatische en muscarine activatie van (hart)spiercellen en zenuwcellen. In een rapport voor de VWA werd op basis van dezelfde argumenten geconcludeerd dat het onwenselijk is dat kruidenpreparaten de Chinese varianten *Aconitum carmichaeli* of *Aconitum kusnezoffii* bevatten. Tevens werd geconcludeerd dat het onwenselijk is dat kruidenpreparaten aconitine of andere, nauw verwante, aconitines bevatten, en dat dit derhalve zou 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) (RIVM 2008).

Aconitines zijn C19-diterpenoïde alkaloiden (Chan 2009). In figuur 1 worden de structuurformules van de vijf voornaamste aconitines weergegeven. Aconitine is het voornaamste aconitine in *Aconitum napellus*. Yunaconitine is aanwezig in *Aconitum* soorten van Yunnan (een provincie van China) en jeaconitine in *Aconitum* soorten van Japan.



Alkaloïden	R1	R2	R3	R4	R5
Aconitine	AC	BZ	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH
Mesaconitine	AC	BZ	OH	CH <sub>3</sub>	OH
Hypaconitine	AC	BZ	OH	CH <sub>3</sub>	H
Jesaconitine	AC	AS	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH
Yunaconitine	AC	AS	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OH

*Figuur 1 Chemische structuur van de belangrijkste Aconitum alkaloiden. AC = COCH<sub>3</sub> (acetylgroep); BZ = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (benzoyl groep); AS, COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (anisoyl groep) (Chan 2009).*

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 (IPCS 1990a, Rebmann 2007).

## Kinetiek

De alkaloiden uit *Aconitum napellus* worden na inname snel opgenomen uit het maagdarmsstelsel en kunnen daarnaast bij langdurig contact (niet nader gespecificeerd) via de huid geabsorbeerd worden (Gutser et al. 1998). De aconitines worden snel gemetaboliseerd, voornamelijk door esterases, en uitgescheiden (IPCS 1990a). Aconitine, mesaconitine en hyaconitine worden gehydrolyseerd tot de veel minder toxische metabolieten benzoylaconine, benzoylmesaconine en benzoylhyaconine. Deze metabolieten kunnen verder gehydrolyseerd worden tot de bijna non-toxische derivaten aconine, mesaconine en hyaconine. Daarnaast kunnen aconitines ook O-demethylering en andere biotransformatiereacties die gekatalyseerd worden door cytochroom P450 enzymen ondergaan (Chan 2009).

## Acute toxiciteit

Over de acute orale toxiciteit van aconitines zijn beperkte gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen. Schattingen van de dodelijke dosis van aconitine voor de mens variëren van 1-6 mg (Hagers Handbuch 2006, IPCS 1990a, Rebmann 2007, Wada et al. 2005). Dit komt overeen met 17 – 100 µg/kg lg voor een persoon van 60 kg. Inname van ongeveer 60 µg aconitine (1 µg/kg lg) veroorzaakte cardiovasculaire en neurologische symptomen in een volwassen man (Moritz et al. 2005). Aangegeven wordt dat inname van 0,2 mg aconitine heeft geleid tot ernstige vergiftiging bij een volwassene (Rebmann 2007) (3,3 µg/kg lg). Voor aconitine worden de volgende LD<sub>50</sub> waarden vermeld: 1,8 mg/kg lg oraal, 0,27 mg/kg lg subcutaan (s.c.), 0,38 mg/kg lg intraperitoneaal (i.p.) en 0,12 mg/kg lg intraveneus (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 (Hagers Handbuch 2006). In het kader van Classificatie en Labelling is de stof aconitine gelabeld met de R-zin 26/28, dat wil zeggen 'zeer giftig 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 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 (Hagers Handbuch 2006).

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 (Gutser et al. 1998). 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 (Gutser et al. 1998). Mesaconitine zou op basis van de bovengenoemde i.v. LD<sub>50</sub> waarde tot de eerste groep behoren.

## Kortdurende toxiciteit

In twee kortdurende studies werden muizen gedurende maximaal 22 dagen oraal blootgesteld aan 1 mg/kg aconitine per dag (Wada et al. 2005, 2006). In de eerste studie liet het electrocardiogram van alle blootgestelde muizen verschillende soorten hartritmestoornissen zien. Na de eerste toediening stierven 7 dieren binnen 1 tot 60 minuten na de toediening en na de tweede toediening 3 dieren. Verder werden onder

meer wankelen, braakachtige neigingen, excitatie en diarree waargenomen. De sterfte en de overige effecten traden op binnen 1 minuut tot 1 uur na toediening van de aconitine. De effecten werden minder na langdurige blootstelling aan aconitine. Dit suggereert dat de toxiciteit van aconitine bij herhaalde blootstelling vermindert door verhoogd metabolisme (Wada et al. 2005). In de tweede studie werd alleen het lichaamsgewicht en de rectale temperatuur van de dieren gemeten. Vanaf dag 3 was de toename in lichaamsgewicht van de blootgestelde dieren kleiner dan dat van de controledieren. De lichaamstemperatuur van de blootgestelde dieren was 90 minuten na de toediening van de eerste dosering met 7 graden gedaald. Ook dit effect nam af in de loop van de duur van het experiment; na de twaalfde blootstelling werd na 90 minuten geen daling in temperatuur meer waargenomen. Op dag 0 en dag 22 is de temperatuur om de 10 minuten gemeten, en hieruit bleek dat de temperatuur na 10 minuten op het laagste punt was in beide gevallen. Op dag 0 bleef de temperatuur op dit laagste punt, terwijl de temperatuur op dag 22 minder ver daalde (met 5 graden) en sneller herstelde (binnen ongeveer 80 minuten). Na twaalf blootstellingen was het temperatuurverschil na 90 minuten kleiner dan 1 graad (Wada et al. 2006).

#### Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele chronische toxiciteit of carcinogeniteit van aconitines.

#### Genotoxiciteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele mutageniteit van aconitines.

#### Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

Er 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 (Xiao et al. 2007). Verder zijn er geen gegevens beschikbaar over eventuele reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit van aconitines in de geraadpleegde bronnen.

#### Toepassing in geneesmiddelen

Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die *Aconitum napellus* of aconitine of andere aconitines bevatten (Geneesmiddeleninformatiebank 2010).

### 3.3 Toxicologische informatie colchicine

#### Inleiding

Colchicine komt voor in het 'verboden kruid' *Colchicum autumnale* (herfsttijloos). Door verwarring van de plant met daslook schijnt vergiftiging met *Colchicum autumnale* regelmatig voor te komen. In het 'verboden kruiden' rapport staat beschreven dat colchicine (reversibel) kan binden aan tubuline en op deze manier de

polymerisatie van microtubuli kan 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.

In het ‘verboden kruiden’ rapport werd geconcludeerd dat de acut toxische eigenschappen van *Colchicum autumnale* die gerelateerd zijn aan de remming van de polymerisatie van microtubuli door de alkaloiden 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. Daarom werd gepleit voor handhaving van *Colchicum autumnale* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.

### Kinetiek

Colchicine wordt snel en vrijwel volledig opgenomen uit het maagdarmkanaal (Hagers Handbuch 2006). 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 (Farmacotherapeutisch Kompas 2010). Colchicine passeert de placenta en kan ook uitgescheiden worden in de moedermelk maar percentages worden hierbij niet genoemd (IPCS 1990b).

### Acute toxiciteit

Voor colchicine zijn LD<sub>50</sub>-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 (CVMP 1998a), 1,6 mg/kg lg i.v., 4 mg/kg s.c. en 6,1 mg/kg lg i.p. voor de rat (Wiesenfeld et al. 2007), 26 mg/kg lg oraal voor vrouwtjesratten en 51 mg/kg lg oraal voor mannetjesratten (Wiesenfeld et al. 2007) en 0,25 mg/kg lg i.v. voor de kat gemeld (CVMP 1998a). In het kader van Classificatie en Labelling is colchicine gelabeld met de R-zin 26/28, dat wil zeggen ‘zeer giftig bij inademing en opname door de mond’. Voor de mens wordt vermeld dat verschijnselen van acute toxiciteit kunnen optreden bij colchicinedoseringen vanaf 0,1 mg/kg lg. Hoewel het niet duidelijk beschreven staat is het aannemelijk dat dit een orale dosis betreft, aangezien de verschijnselen die beschreven worden deels lokale effecten in het maagdarmkanaal zijn (CVMP 1998a). Martindale geeft aan dat absorptieverminderende maatregelen zoals maagspoelen en het toedienen van actieve kool nodig zijn wanneer kinderen en volwassenen meer dan 300 µg/kg lg colchicine hebben ingenomen (Martindale 2010). Rapportages over colchicinedoses met dodelijke gevolgen voor mensen variëren van 7 mg tot 200 mg (Hagers Handbuch 2006) (0,12-3,3 mg/kg lg voor een persoon van 60 kg). Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat de letale dosis van colchicine sterk varieert (7-65 mg), maar voor volwassen ongeveer 20 mg (0,33 mg/kg lg) is (Farmacotherapeutisch Kompas 2010).

### Kortdurende toxiciteit

Er zijn geen kortdurende toxiciteitsstudies met colchicine beschikbaar in de geraadpleegde bronnen.

### Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele chronische toxiciteit/carcinogeniteit van colchicine.

### Genotoxiciteit

Colchicine heeft een aneugene werking. Dit houdt in dat colchicine wijzigingen in het chromosoomaantal kan veroorzaken. Dit is in ieder geval gerapporteerd bij concentraties vanaf 0,006 µg/ml (*in vitro*) en 1 mg/kg (*in vivo*) (CVMP 1998a) (geen details beschikbaar). Daarnaast zijn er diverse publicaties waarin positieve resultaten voor colchicine beschreven worden in *in vitro* en *in vivo* micronucleus testen. Colchicine was bijvoorbeeld positief in een *in vivo* micronucleus test in muizen bij doseringen vanaf 0,25 mg/kg lg i.p. en 2 mg/kg lg oraal (Asano et al. 1989). Colchicine wordt als positieve controle voor het detecteren van aneugene effecten aangeraden in de Organization for Economical Collaboration and Development (OECD) test guideline 487 voor de *in vitro* mammalian cell micronucleus test. Verder wordt gerapporteerd dat colchicine positief is in testen voor gen- en chromosoommutaties *in vitro* en *in vivo* (CVMP 1998a) (geen details beschikbaar). Het National Toxicology Program van de Verenigde Staten rapporteert een viertal genotoxiciteitsstudies met colchicine (NTP 2010). Colchicine was niet mutageen in *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 of TA1537, (Ames test) in de aanwezigheid van metabole activatie in doseringen tot 10000 µg/plaat. Ook veroorzaakte colchicine geen 'sister chromatid exchange' in Chinese hamster ovariumcellen. De geteste doseringen waren echter erg laag (tot 0,16 µg/ml zonder metabole activatie en tot 1,6 µg/ml met metabole activatie). Colchicine was negatief in een geslachtsgebonden recessieve letaliteitstest waarin *Drosophila* gedurende 3 dagen blootgesteld werden aan 3 of 6 ppm colchicine via het voer of eenmalig aan 10 ppm colchicine via een injectie. Colchicine veroorzaakte chromosomale aberraties in Chinese hamster ovariumcellen in afwezigheid van metabole activatie in concentraties van 160 tot 5000 µg/ml, maar niet in aanwezigheid van metabole activatie (in concentraties tot 5000 µg/ml) (NTP 2010).

### Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

Studies in ratten en muizen hebben 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 (CVMP 1998a). 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 verhoogd aantal afwijkingen is vastgesteld bij 130 nakomelingen van moeders die colchicine hadden gebruikt tijdens conceptie of zwangerschap (Martindale 2010).

### Toepassing in geneesmiddelen

Er zijn in Nederland zeven reguliere geneesmiddelen op basis van colchicine geregistreerd (september 2010). 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 begindosis van 1 mg gevolgd door 0,5 mg elke twee uur, met een maximum van 5 mg per dag) (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). De dagdoseringen voor geneesmiddelen beginnen dus bij 1 mg/dag, ofwel 17 µg/kg lg/dag. 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 (Hagers Handbuch 2006, Martindale 2010, ABC 2008). Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat colchicine een geringe therapeutische breedte heeft (Farmacotherapeutisch Kompas 2010). Colchicine bevattende geneesmiddelen zijn gecontraïndiceerd 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 (Geneesmiddeleninformatiebank 2010). Ook wordt het gebruik van colchicine afgeraden tijdens de zwangerschap en tijdens lactatie vanwege de antimetabole werking van colchicine en omdat colchicine overgaat in de moedermelk (Geneesmiddeleninformatiebank 2010, Farmacotherapeutisch Kompas 2010, ABC 2008). De American Academy of Pediatrics vindt colchicine wel verenigbaar met borstvoeding omdat er geen schadelijke effecten in zuigelingen zijn gerapporteerd (Martindale 2010). 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 (Martindale 2010) en kunnen tolbutamide, cimetidine, erytromycine en claritromycine de toxiciteit van colchicine versterken (Farmacotherapeutisch Kompas 2010).

### 3.4 Toxicologische informatie strychnine

#### Inleiding

Strychnine komt voor in het 'verboden kruid' *Strychnos nux-vomica* (braaknootboom). De beoordeling uit het 'verboden kruiden' rapport luidt als volgt. Strychnine stimuleert het centrale zenuwstelsel door onderdrukking van de signaaloverdracht naar remmende zenuwcellen door glycine. De acuut toxische effecten van strychnine maken dat het gebruik van *Strychnos nuxvomica* in kruidenpreparaten risico's met zich meebrengt. 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 (RIVM 2009).



## Kinetiek

De beschikbare reviews geven voor strychnine snelle en volledige absorptie op na orale inname (CVMP 1998b, IPCS 2006). Bij een zelfmoordpoging was van een ingenomen dosis van 700 mg na een uur meer dan 90% geabsorbeerd. Gegevens voor honden en katten wijzen op snelle distributie naar organen. Opgenomen strychnine wordt voor het overgrote deel gemetaboliseerd, voornamelijk oxidatie onder invloed van cytochroom P450 enzymen in de lever. In de rat is een zestal metabolieten gevonden in urine en faeces. Het 21,22-epoxide was daarvan de belangrijkste. Onveranderd strychnine was slechts in geringe mate aanwezig in urine en faeces (3-6%). Voor de mens worden vergelijkbare percentages onveranderde stof gerapporteerd. In in vitro studies met levermicrosomen van verschillende diersoorten werd 16-hydroxystrychnine als voornaamste metaboliet geïdentificeerd in rat en muis, 2-hydroxystrychnine in cavia en strychnine N-oxide in de hond. De uitscheiding verloopt snel. In de rat werd ongeveer 90% van een eenmalige dosis 3H-strychnine binnen één dag uitgescheiden (30% in urine, 60% in faeces). Over 7 dagen was de uitscheiding meer dan 95% (CVMP 1998b).

## Acute toxiciteit

LD<sub>50</sub>-studies laten lagere waarden zien bij parenterale opname ten opzichte van orale (factor 10). De gerapporteerde orale LD<sub>50</sub>-waarden variëren 2,2 – 16,4 mg/kg lg (rat), 2 mg/kg lg (muis) en 2,0-3,9 mg/kg lg (hond). In het kader van Classificatie en Labelling is colchicine gelabeld met de R-zin 27/28, dat wil zeggen ‘zeer giftig bij aanraking met de huid en opname door de mond’. Strychnine werkt zoals gezegd antagonistisch tegen glycine, een remmende neurotransmitter in het ruggemerg. Aldus induceert de stof convulsies bij voldoende hoge dosering. Het begin van symptomen na inname van acuut toxische doses is meestal binnen 15 tot 30 minuten. Spiertrekkingen, rusteloosheid en sensorische hypergevoeligheid zijn de eerste symptomen. Deze symptomen kunnen plots overgaan in tonische en clonische convulsies. Convulsies kunnen zich echter ook voordoen zonder voorafgaande symptomen. In letale intoxicaties is de uiteindelijke doodsoorzaak respiratoire verlamming, welke dan meestal optreedt na 20 of 30 minuten maar mogelijk ook later (tot na 48 uur) (CVMP 1998b, IPCS 2006, US-EPA 1996).

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 (Martindale 2010, Hagers Handbuch 2006).

In acute orale studies in ratten zijn vrouwelijke dieren gevoeliger gebleken dan mannelijke. Mannetjes overleefden een orale dosis van 14 mg/kg lg terwijl in vrouwtjes bij 10 mg/kg lg alle dieren stierven (Seidl en Zbinden 1982). Ook bij subcutane toediening waren vrouwelijke ratten gevoeliger dan mannelijke (subcutane LD<sub>50</sub>-waarden van respectievelijk 1,8 en 4,0 mg/kg lg) (Martindale 2010).

## Kortdurende toxiciteit

De enige orale studie is die van Seidl en Zbinden (1982), die ratten een 0.2% oplossing van strychnine in water gaven met behulp van een maagsonde over een periode van 4 weken. De doseringen waren 2,5 mg/kg lg/dag (vrouwtjes, n=12), 5

mg/kg lg/dag (mannetjes, n= 12) en 10 mg/kg lg/dag (mannetjes, n=12). Verhoogde spiertonus en lichte tremoren deden zich voor 10-20 minuten na toediening bij alle doseringen. Bij 2,5 en 5 mg/kg ging 1/12 dieren dood na enkele doseringsdagen nadat ze eerst intoxicatiesymptomen lieten zien. Bij 10 mg/kg gingen 5/12 dieren dood. Histopathologie, klinische chemie, gedrag, electrocardiogram, groei lieten geen afwijkingen zien in de overlevende dieren (Seidl en Zbinden 1982). Verdere orale studies ontbreken.

#### Langdurige toxiciteit/carcinogeniteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over eventuele chronische toxiciteit/carcinogeniteit van strychnine.

#### Genotoxiciteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over de eventuele genotoxiciteit van strychnine.

#### Reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen gegevens beschikbaar in de geraadpleegde bronnen over de eventuele reproductietoxiciteit/ontwikkelingstoxiciteit van strychnine.

#### Toepassing in geneesmiddelen

Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen op basis van strychnine of *Strychnos nux-vomica* geregistreerd, wel diverse homeopathische geneesmiddelen (RIVM 2009). Strychnine werd in het verleden gebruikt als digestief (om de vertering te stimuleren) en als analepticum (opwekkend middel). Het ging hier om eenmalige doseringen van ongeveer 0.017 tot 0.1 mg/kg lg of driemaal hogere dagelijkse doses verdeeld over meerdere kleine doseringen. Strychnine is in sommige landen nog in gebruik als rodenticide of als mollendodend middel (geen toelatingen in Nederland). De stof is geprobeerd in de behandeling van oog- en nieraandoeningen bij de mens. Ook voor de erfelijke metabolische afwijking genaamd 'nonketotic hyperglycinaemia' is strychnine gebruikt. Kinderen lijdend aan deze ziekte, ook genaamd glycine-encephalopathie, hebben verhoogde glycinegehalten in bloed, cerebrospinale vloeistof en urine. Hiervoor worden doseringen genoemd van 0,16 tot 2,0 mg/kg lg. Kinderen lijdend aan glycine-encephalopathie zijn waarschijnlijk minder gevoelig voor strychnine-toxiciteit dan normale individuen (CVMP 1998b, Martindale 2010).

## **4. Afleiding gezondheidkundige inname limiet (TDI, IIL)**

Voor de beoordeelde stoffen in kruidenpreparaten uit dit rapport wordt indien de beschikbare data dat toelaten een schatting gemaakt van een inname limiet (uitgedrukt in mg of µg/kg lichaamsgewicht) waarbij zich voor zover bekend geen schadelijke effecten zullen voordoen in de gehele menselijke populatie, inclusief potentieel gevoelige subpopulaties. Zoals blijkt uit het bovenstaande zijn de beschikbare

toxicologische data veelal van fragmentarische aard. Hoewel dus bekend is uit de literatuur dat de stoffen in kwestie grote giftigheid bezitten en schadelijke effecten kunnen induceren bij gebruikers van kruidenpreparaten ontbreekt stelselmatig onderzoek voor de gebruikelijke toxicologische eindpunten. Dit maakt dat de afleiding van acceptabele niveaus moeilijk is zelfs op basis van pragmatische keuzes. Adequaat toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening op basis waarvan een volwaardige Tolerable Daily Intake (TDI) kan worden afgeleid blijkt voor de meeste stoffen of stofgroepen uit het huidige rapport te ontbreken. Dat betekent dat ofwel geen waarde kan worden afgeleid of dat een vervangende waarde geschat moet worden op basis van beperkte data. Voor sommige stoffen is bekend bij welke acute dosering geen toxisch effect meer te verwachten is. Dit niveau kan dienen om een indicatieve innamegrens (af te korten als IIL) te schatten waarbij op de gebruikelijke wijze veiligheidsmarges ingebouwd kunnen worden (extrapolatie naar de totale populatie inclusief gevoelige groepen). Voor de stoffen waarvoor uitsluitend acute toxiciteitsdata beschikbaar zijn, lijkt dit de enige mogelijkheid om te komen tot een acceptabele grens die kan dienen als basis voor een productnorm voor die stoffen. Een dergelijke aanpak beschermt dan tenminste tegen alle bekende toxische effecten door de stof in kwestie.

Veel van de beoordeelde stoffen kennen of kenden medisch gebruik en medische handboeken en vergelijkbare bronnen vermelden dan de bijbehorende aanbevolen gebruiksdoseringen. Op basis van de laagste gebruiksdosering kan in principe een IIL geschat worden voor de gehele populatie, inclusief gevoelige subpopulaties. Een dergelijke innamegrens beschermt dan tegen zelfs het gevoeligste farmacologische effect door de stof in kwestie. Dit effect kan overigens overeenkomst vertonen met de geclaimde heilzame werking door het kruid waarin de stof aanwezig is zodat bescherming op dit punt paradoxaal is in de zin, dat ook beschermd wordt tegen het geclaimde heilzame effect. Om die reden is voorafgaande 'hazard'-beoordeling om te bepalen of stoffen en kruiden thuishoren op de verbodlijst in de Warenwet, zoals eerder uitgevoerd in het 'kruidenrapport', een belangrijke stap.

In de navolgende paragrafen wordt achtereenvolgens bekeken of op basis van de beschikbare toxicologische en farmacologische informatie over tropane alkaloiden (atropine, hyoscyamine en scopolamine), aconitine, colchicine en strychnine een TDI afgeleid kan worden. Waar geen TDI afleidbaar is, wordt indien mogelijk een IIL afgeleid.

#### *4.1 Atropine, hyoscyamine en scopolamine*

De tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine kunnen acuut neurotoxische effecten (anticholinerg syndroom) veroorzaken. De mens lijkt gevoeliger voor de effecten van atropine, hyoscyamine en scopolamine dan ratten en muizen. Voor de mens wordt 1,7 mg atropine of scopolamine/kg lg en 0,17 mg hyoscyamine/kg lg als letale dosis beschouwd, en centrale neurotoxische effecten kunnen optreden vanaf 0,05 mg atropine/kg lg.

De dagdoseringen van de verschillende geneesmiddelen op basis van atropine en scopolamine voor de verschillende toepassingen beginnen bij ongeveer 0,25 – 1 mg/dag (4,2 – 17 µg/kg lg/dag). Vanaf deze doseringen zijn scopolamine en atropine dus in ieder geval farmacologisch werkzaam, en kunnen eventueel ook bijwerkingen optreden.

In subchronische en chronische studies in varkens, ratten en muizen met scopolamine hydrobromide trihydraat werden diverse effecten waargenomen, waaronder groeiremming en effecten in het maagdarmkanaal, op de ogen, op diverse bloedparameters en op het gedrag. Scopolamine is niet carcinogeen gebleken in proefdieren en is ook niet genotoxisch. Voor atropine en hyoscyamine zijn hierover geen gegevens of aanwijzingen gevonden in de geraadpleegde bronnen, noch over eventuele reproductietoxiciteit van atropine, hyoscyamine en scopolamine.

Op basis van de resultaten uit de dierstudies kan voor scopolamine een TDI berekend worden. Overall bedraagt de LOAEL ongeveer 45 µg scopolamine/kg lg/dag uit de kortdurende toxiciteitsstudie met varkens. Deze LOAEL is lager dan de LOAEL en de NOAEL uit de tweejarige studies in ratten en muizen, en dit geeft aan dat varkens gevoeliger zijn voor de effecten van scopolamine dan ratten en muizen. De gegevens wijzen erop dat ook de mens gevoeliger is dan rat en muis. Daarom wordt de LOAEL uit de kortdurende studie in varkens gebruikt voor het afleiden van de TDI. In de afleiding wordt een assessmentfactor van 1000 gebruikt om te corrigeren voor inter- en intraspecies verschillen, voor het gebruik van een kortdurende in plaats van een chronische studie en voor een LOAEL in plaats van een NOAEL. Dit resulteert in een TDI voor de mens van 45 ng scopolamine/kg lg/dag. Voor atropine en hyoscyamine zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een TDI kan worden vastgesteld.

Echter, omdat atropine en hyoscyamine hetzelfde werkingsmechanisme en vergelijkbare effecten als scopolamine hebben, alle drie de stoffen gelabeld zijn met R-28 en dus oraal zeer giftig zijn, en de letale doses voor de mens min of meer gelijk zijn voor alle drie de stoffen, is er reden om een groeps TDI vast te stellen (45 ng/kg lg voor de som van de drie stoffen).

## 4.2 Aconitine

De beschikbare toxicologische gegevens voor aconitine en andere aconitines beperken zich voornamelijk tot de acute en kortdurende toxiciteit. Deze wijzen op acuut cardiotoxische en neurotoxische effecten. De letale dosis van aconitine wordt geschat op 1 – 6 mg per persoon (17 – 100 µg/kg lg voor een persoon van 60 kg). Een dosis van 0,2 mg aconitine (3,3 µg/kg lg) heeft geleid tot ernstige vergiftiging bij een volwassene. Orale LD<sub>50</sub>-waarden voor aconitines variëren van 1,8 tot 5,8 mg/kg lg. In twee kortdurende orale studies (22 dagen) met aconitine in muizen traden al ernstige effecten op (hartritmestoornissen, sterfte) bij de enige geteste dosering van 1 mg/kg lg/dag.

Daarnaast is er nog één ex vivo reproductiestudie die wijst op een potentie als reproductietoxische stof in de rat. Farmacologische gegevens ontbreken voor aconitines (geen toepassingen).

De beschikbare toxicologische gegevens voor aconitines zijn onvoldoende voor het afleiden van een TDI. Ook het schatten van een IIL is niet mogelijk vanwege gebrek aan inzicht in de dosis-repons voor de acute toxische werking en het ontbreken van farmacologische informatie.

### 4.3 Colchicine

De beschikbare toxicologische gegevens voor colchicine beperken zich voornamelijk tot de acute toxiciteit en genotoxiciteit. Colchicine bindt reversibel aan tubuline en kan zodoende de polymerisatie van microtubuli verhinderen, tijdens de celdeling resulterend in aneuploidie. Gerapporteerde orale LD<sub>50</sub>-waarden variëren van 5,8 tot 51 mg/kg lg. Bij de mens kunnen verschijnselen van acute toxiciteit optreden bij colchicinedoseringen vanaf 0,1 mg/kg lg. De laagste gerapporteerde letale dosis colchicine voor de mens bedraagt 7 mg, oftewel 0,12 mg/kg lg voor een persoon van 60 kg.

In proefdieren zijn aanwijzingen gevonden dat colchicine de zaadproductie negatief beïnvloedt en teratogene eigenschappen heeft, bij een dosering van 0,25 mg/kg lg. In mensen werd echter geen duidelijke relatie gevonden tussen medisch colchicinegebruik en onvruchtbaarheid bij mannen of het optreden van aangeboren afwijkingen na behandeling gedurende de zwangerschap.

De dagdoseringen van de verschillende geneesmiddelen op basis van colchicine beginnen bij 1 mg/dag (17 µg/kg lg/dag). Het therapeutisch venster is klein. Voor medisch gebruik zijn er contra-indicaties voor o.a. toepassing bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende voor het afleiden van een TDI. Schatting van een IIL zou eventueel mogelijk zijn op basis van de laagste bekende farmacologisch actieve dosis van 17 µg/kg lg. Echter, naar analogie met het medisch gebruik zou ook voor vrij verkrijgbare kruidenpreparaten het gebruik ervan gedurende de vruchtbare leeftijd niet moet worden toegestaan. Omdat onduidelijk is of een dergelijke contra-indicatie mogelijk danwel handhaafbaar/naleefbaar is voor vrij verkrijgbare kruidenpreparaten, lijkt een IIL voor colchicine niet wenselijk

### 4.4 Strychnine

De beschikbare toxicologische gegevens voor strychnine beperken zich tot de acute en kortdurende toxiciteit. Strychnine stimuleert het centrale zenuwstelsel door onderdrukking van de signaaloverdracht naar remmende zenuwcellen door glycine. Dit mechanisme van glycine-antagonisme leidt bij voldoende hoge dosering tot convulsies, al dan niet na voorafgaande symptomen (spiertrekkingen, rusteloosheid en sensorische hypergevoeligheid). In letale intoxicaties is de uiteindelijke doodsoorzaak vaak respiratoire verlamming. Bij chronisch gebruik van lage doseringen kan strychnine accumuleren in het lichaam (in het bijzonder bij mensen met een verminderde leverfunctie) en resulteren in spierkrampen en aanvallen van spierspasmen.

De gerapporteerde orale LD<sub>50</sub>-waarden variëren van 2,2-16,4 mg/kg lg. In acute orale studies in ratten zijn vrouwelijke dieren gevoeliger gebleken dan mannelijke. In de enige beschikbare orale toxiciteitsstudie van langere duur (4 weken rat) trad bij alle drie de doseringen sterfte op. Verhoogde spiertonus en lichte tremoren deden zich voor bij alle doseringen (vanaf 2,5 mg/kg lg/dag).

De beschikbare gegevens voor strychnine zijn te beperkt voor het afleiden van een TDI. De beperkte gegevens wijzen op hogere gevoeligheid van vrouwelijke dieren ten opzichte van mannelijke. Ook het schatten van een IIL is niet mogelijk vanwege

gebrek aan inzicht in de dosis-respons relatie voor de acute toxische werking en het ontbreken van recente farmacologische informatie.

## 5. Afleiding productnormen

De afgeleide toxicologische innamegrenzen (TDI of IIL) kunnen omgezet worden naar productnormen. Het uitgangspunt hierbij is dat gebruik volgens de op het kruidenpreparaat aanbevolen dosering niet mag leiden tot overschrijding van de innamegrens. Om de berekening te kunnen doen zou inzicht moeten bestaan in daadwerkelijke gebruikshoeveelheden van kruidenpreparaten door consumenten. Hierover zijn geen echte gegevens beschikbaar. Waarschijnlijk zit er de nodige variabiliteit in het gebruik van de preparaten door verschillende consumenten.

Door de onbekende en uiteenlopende consumptiehoeveelheden van kruidenpreparaten is het niet mogelijk de TDI of IIL op basis van exacte consumptiegegevens te vertalen naar een algemeen geldende productnorm. Wat wel kan, is een productnorm afleiden op basis van een aanname voor een ‘worst case’ inname voor kruidenpreparaten. Hiervoor kan worden uitgegaan van een inname per dag van maximaal 25 g. Ook voor kinderen wordt deze waarde gehanteerd.

Omdat alleen voor de tropane alkaloiden een innamegrens kon worden voorgesteld, geldend voor de som van atropine, hyoscyamine en scopolamine, kan alleen voor deze stoffen een productnorm berekend worden. De berekening is als volgt:

*Productnorm voor tropane alkaloiden, voor producten die uitsluitend bestemd zijn voor volwassenen:*

- Maximale inname bedraagt 25 g/dag
- De “toelaatbare dagelijkse inname” voor een persoon van 60 kg bedraagt  $60 \text{ kg lg} \times 45 \text{ ng/kg lg/dag} = 2,7 \text{ } \mu\text{g}$ .
- Productnorm =  $2,7 \text{ } \mu\text{g}/25 \text{ g} = 100 \text{ } \mu\text{g/kg}$  product (afgerond).

*Productnorm voor tropane alkaloiden, voor producten die ook bestemd zijn voor jonge kinderen:*

- Maximale inname bedraagt 25 g/dag
- De “toelaatbare dagelijkse inname” voor een jong kind van 15 kg bedraagt  $15 \text{ kg lg} \times 45 \text{ ng/kg lg/dag} = 0,68 \text{ } \mu\text{g}$ .
- Productnorm =  $0,68 \text{ } \mu\text{g}/25 \text{ g} = 30 \text{ } \mu\text{g/kg}$  product (afgerond).

Stof	innamegrens ( $\mu\text{g/kg lg}$ )	productnorm volwassene ( $\mu\text{g/kg}$ )	productnorm kind ( $\mu\text{g/kg}$ )
Atropine, hyoscyamine,	0,045	100	30

scopolamine			
-------------	--	--	--

Wanneer dus uitgegaan wordt van een dagelijkse consumptie kruidenpreparaat van niet meer dan 25 g, dan zijn kruidenpreparaten bestemd voor volwassenen met een totaalgehalte aan atropine, hyoscyamine en scopolamine samen van maximaal 100 µg/kg product nog in overeenstemming met de (groeps) TDI. Voor kruidenpreparaten bestemd voor kinderen geldt dit voor preparaten met een totaalgehalte aan atropine, hyoscyamine en scopolamine samen van maximaal 30 µg/kg product.

Opgemerkt wordt dat de groeps TDI een factor 1100 lager ligt dan de dosis waarbij centrale neurotoxische effecten van atropine gerapporteerd zijn, en een factor 90 – 380 lager dan de minimale therapeutische dosering van atropine en scopolamine. In de praktijk komt het er dus op neer dat de voorgestelde productnormen resulteren in niet- of vrijwel niet werkzame kruidenpreparaten.

## 6. Conclusies

Van de in dit rapport bekeken stoffen zijn alleen voor de tropane alkaloiden atropine, hyoscyamine en scopolamine de beschikbare toxicologische gegevens zodanig dat een inname, en vervolgens een productnorm, kan worden voorgesteld. Voor atropine, hyoscyamine en scopolamine kon een groeps Tolerable Daily Intake (TDI) van 45 ng/kg lg voor de som van de drie stoffen worden vastgesteld. Uitgaande van een ‘worst case’ inname per dag van maximaal 25 g kruidenpreparaten kan een productnorm van 100 µg/kg voor producten bestemd voor volwassenen en van 30 µg/kg voor producten bestemd voor kinderen worden voorgesteld. Voor aconitines, colchicine en strychnine waren de beschikbare toxicologische en farmacologische gegevens te beperkt en is het afleiden van een inname en een productnorm niet mogelijk. Dit zal mogelijk ook het geval zijn voor hartglycosiden, thujon, ergotalkaloiden, yohimbe alkaloiden, podophyllotoxine, (proto)anemonine, ricine en sparteïne (de overige stoffen in Tabel 1), want stelselmatig onderzoek voor de gebruikelijke toxicologische eindpunten ontbreekt in het algemeen voor kruiden of actieve stoffen daarin. De beschikbare gegevens geven echter wel duidelijk aan dat lage blootstelling aan aconitines, colchicine en strychnine al tot ernstige toxische effecten kan leiden.

Drie van de overige stoffen uit Tabel 1 (het hartglycoside digoxine, ergotamine en podophyllotoxine) maken deel uit van in Nederland geregistreerde reguliere geneesmiddelen. De minimale dagdosering van geregistreerde geneesmiddelen geeft een indicatie van de hoeveelheid stof die in ieder geval een farmacologisch effect zal hebben. Bij deze minimale dagdosering zijn ook ongewenste bijwerkingen mogelijk. In de toelating van geneesmiddelen worden de werkzaamheid en de bijwerkingen tegen elkaar afgewogen, en als de voordelen opwegen tegen de nadelen, dan wordt een geneesmiddel geregistreerd. Voor patiënten die deze medicijnen gebruiken is het farmacologisch effect een gewenst effect. Voor consumenten van kruidenpreparaten kunnen zowel het farmacologisch effect als de bijwerkingen ongewenst zijn. Daarom moet bij het vaststellen van een inname en productnorm op basis van farmacologische gegevens in acht genomen worden dat de dagdosering van

kruidenpreparaten die stoffen bevatten die ook geregistreerd zijn als geneesmiddel leidt tot een lagere blootstelling aan deze stoffen dan de laagste dagdosering van geneesmiddelen op basis van deze stoffen. Door een indicatieve inname (IIL) te kiezen die ruim beneden de laagste bekende farmacologische dosis blijft (bijvoorbeeld een factor 10) wordt dit bereikt.

In de praktijk lijkt voor fabrikanten het vaststellen van een stofspecifieke productnorm zoals boven uitgevoerd voor atropine, hyoscyamine, scopolamine, dezelfde consequenties te hebben als het verbieden van deze stoffen in kruidenpreparaten. Dit omdat er bij een inname die onder de TDI of IIL ligt geen schadelijke effecten, maar ook geen farmacologische effecten, te verwachten zijn. De productnormen in kruidenpreparaten zullen dus lager zijn dan de gehalten die nodig zijn om enige werkzaamheid te verkrijgen.

Gezien deze situatie kan in overweging worden genomen om een algemeen verbod op de aanwezigheid van de stoffen behandeld in dit rapport in kruidenpreparaten te hanteren. De basis hiervoor zijn hun gebleken acuut toxische eigenschappen (op o.a. celdeling, zenuwstelsel). De stoffen zijn immers geen onvermijdbare contaminanten in kruidenpreparaten, maar komen hierin terecht doordat gekozen wordt voor toepassing van de kruiden waarin ze zitten. Naast de lijst met verboden kruiden lijkt het haalbaarder om het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten uit te breiden met een lijst met verboden stoffen (inclusief een detectielimiet) dan om daarin een lijst stoffen op te nemen waarvoor een maximaal gehalte in kruidenpreparaten (een productnorm) geldt. Voor veel stoffen zullen de beschikbare toxicologische gegevens te beperkt zijn om een inname vast te stellen, terwijl op basis van de literatuur wel duidelijk is dat (lage) blootstelling aan deze stoffen ernstige risico's met zich mee kan brengen. Bovendien zullen eventuele productnormen lager zijn dan de gehalten die nodig zijn om enige werkzaamheid te verkrijgen. Uiteraard is het aan het beleid om deze afweging te maken.



## 7. Referenties

ABC (2008) The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic guide to herbal medicine. American Botanic Council. Via internet (geraadpleegd in 2007 en 2008): <http://cms.herbalgram.org/commissione/index.html>.

Ameri A (1998) The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 56, 211-235

Asano N, Morita T, Watanabe Y (1989) Micronucleus test with colchicine given by intraperitoneal injection and oral gavage. *Mutat. Res.*, 223, 391-394

Chan TYK (2009) Aconite poisoning – review. *Clin. Toxicol.*, 47, 279-285.

CVMP (1998a) Committee for veterinary medicinal products (1998) Colchicine summary report. Via internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500012959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500012959.pdf).

(CVMP 1998b) Committee for veterinary medicinal products (1998) Strychnine summary report. EMEA/MRL/504/98. Via internet: <http://emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/050498en.pdf>.

Daskalakis G, Antsaklis A, Papageorgiou I, Michalakis 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.

EMA (1998) Committee for veterinary medicinal products (1998) Atropa belladonna summary report. EMEA/MRL/540/98. Via internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500010731.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500010731.pdf).

EU (2006) 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. (Via internet: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0026:0038:NL:PDF>)

Farmacotherapeutisch Kompas. Via internet (geraadpleegd in 2010): <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl>.

Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via internet (geraadpleegd in 2010): <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>.

Gutser UT, Friese J, Heubach JF, Matthiesen T, Selve N, Wilffert B and Gleitz J. (1998) Mode of antinociceptive and toxic action of alkaloids of Aconitum spec. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 357, 39-48.

Hagers Handbuch (2006) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).

IPCS (1990a) Poisons Information Monograph Aconitum napellus (1990). Via internet: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/aconitum.htm>.

IPCS (1990b) Poisons Information Monograph Colchicum autumnale L. (1990). Via internet:  
<http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim142.htm>

IPCS (2006) Poisons Information Monograph Strychnine. (2006) Via internet:  
<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim507.htm>.

Jochems, A en Joosten, F (eds.) (1997). Coëlho Zakwoordenboek der Geneeskunde. Vijfentwintigste druk, 1997, Arnhem, Nederland.

Martindale (2010) Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Sweetman S, ed. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. Internet database, geraadpleegd in 2010.

Moritz FM, Compagnon P, Kaliszczak IG et al. (2005) Case report - Severe Acute Poisoning with Homemade Aconitum napellus Capsules: Toxicokinetic and Clinical Data. *Clinical Toxicology* **43**: 873–876.

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](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr445.pdf).

NTP (2010) National Toxicology Program. [http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp\\_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=64-86-8](http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchresults&searchterm=64-86-8)

Rebmann, R (2007) <http://www.gifte.de> , via internet, geraadpleegd in 2010.

RIVM (2008) RIVM-SIR briefrapport 11661A00 van 5 december 2008. Beoordeling Chinese monnikskapsoorten. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

RIVM (2009) Van de Bovenkamp M, Jeurissen SMF, Pelgrom SMGJ, Spijkerboer HN, Van Riel AJHP, De Kaste D, Baars AJ, Pronk MEJ (2009) Beoordeling van de gezondheidsrisico's van 'verboden kruiden'. RIVM-rapport 320011002/2009, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Seidl I , Zbinden G (1982) Subchronic Oral Toxicity of Strychnine in Rats. Short Communication. *Archives of Toxicology* **51** : 267-272.

US-EPA (1996) Reregistration Eligibility Decision (RED) – Strychnine. United States Environmental Protection - Prevention, Pesticides and Toxic Substances. EPA 738-R-

96-33, dated July 1996. <http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/3133.pdf> (geraadpleegd op 22-11-2010).

Wada K, Nihiri M, Hayakawa H, Tomita Y, Hayashida M and Ohno Y (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.

Wada K, Hihira M, Ohno Y (2006) Effects of chronic administration of aconitine on body weight and retal temperature in mice. *J Ethnopharmacol.*, 105, 89-94.

Warenwet (2001) Besluit van 19 januari 2001, houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*, jaargang 2001, nr. 56.

Warenwet (2003) 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.

Warenwet (2005) Besluit van 26 september 2005, houdende wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*, jaargang 2005, nr. 513.

Warenwet (2007) 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.

Wiesenfeld PL, Garthoff LH, Sobotka TJ, Suagee JK, Barton CN (2007) Acute oral toxicity of colchicine in rats: effects of gender vehicle matrix and pre-exposure to lipopolysaccharide. *J. Appl. Toxicol.*, 27, 421-433.

Xiao K, Wang L, Liu Y, Peng C, Yan G, Zhang J, Zhuo Y and Li H (2007) Study of aconitine toxicity in rat embryos in vitro. *Birth Defects Res. B Dev Reprod Toxicol* 80, 208-212.

## Lijst met afkortingen

CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
EU	Europese Unie
IL	Indicatieve Inname Limiet
i.p.	intraperitoneaal
i.v.	intraveneus
LD <sub>50</sub>	Dosis die na éénmalige toediening bij 50% van een populatie tot sterfte leidt.
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NTP	National Toxicology Program (Verenigde Staten)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
s.c.	subcutaan
TDI	Tolerable Daily Intake
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

## Lijst met medische termen\*

Anticholinerg syndroom	Verschijselen die optreden bij overdosering van geneesmiddelen met anticholinerge werking
Anticholinerge werking	Remming van de prikkeloverdracht in het zenuwstelsel door acetylcholine
Antidotum	Tegengif
Antihistaminica	Stoffen die de werking van histamine tenietdoen of tegengaan (o.a. ter bestrijding van allergische ziekten of ter preventie of behandeling van een zweer)
Convulsie	Stuip, toeval, sterke krampeaanval
Cycloplegicum	Middel om oogspier te verlammen
Delirium	Een acute, in de loop van een etmaal in ernst variërende, psychische stoornis, gekenmerkt door o.a. verminderde aandacht, onsamenhangende spraak, een (meestal reversibele) bewustzijnsstoornis (bewustzijnsverlaging), angst, chaotisch denken en desoriëntatie
Mydriaticum	Middel om de pupil te verwijden
Myopathie	Spierziekte
Necrose	Versterf, het plaatselijk afsterven van weefsel
Neutrofilie	Toename van het aantal granulocyten in het bloed
Parasympathisch zenuwstelsel	Onderdeel van het autonome zenuwstelsel (gedeelte van het zenuwstelsel dat de onwillekeurig functionerende organen aanstuurt)
Sinusbradycardie	Lage samentrekkingsfrequentie van de boezems van het hart
Tachycardie	Versnelde hartwerking met een polsslag van meer dan 100 slagen per minuut

\* Deze lijst is opgesteld op basis van het Coelho Zakwoordenboek der Geneeskunde (Jochems en Joosten 1997)