



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van halostachine

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	24-07-2019 (concept) 10-04-2020 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

Onderwerp

Bij het toezicht op voedingssupplementen en kruidenpreparaten wordt het domein Bijzondere Eet- & Drinkwaren (BED) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) geconfronteerd met de aanwezigheid van een breed scala aan stoffen die na analyse aangetroffen worden in supplementen. BuRO heeft informatiebladen opgesteld met gegevens over de toxicologie en interacties van hordenine, higenamine, FEA (beta-fenethylamine), BMFEA (beta-methylfenethylamine), halostachine, icariin, isopropyloctopamine, methylsynefrine en N,N-DMFEA (N,N-dimethylfenethylamine).

Vraagstelling

BuRO vraagt het Front Office Voedsel- en Productveiligheid om waar mogelijk een gezondheidkundige grenswaarde of bijvoorbeeld een effectniveau af te leiden voor hordenine, higenamine, FEA, BMFEA, halostachine, icariin, isopropyloctopamine, methylsynefrine en N,N-DMFEA op basis van de informatie die verzameld is in de informatiebladen.

Hierbij dient tevens nagegaan te worden of er mogelijk gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven en of het mogelijk is om "read across" toe te passen indien onvoldoende informatie beschikbaar is over de betreffende stof. Een volledige review van de informatiebladen is niet noodzakelijk; een beperkte literatuursearch om na te gaan of geen essentiële informatie ontbreekt volstaat.

De hierboven genoemde stoffen worden door het Front Office elk apart beoordeeld en individueel gerapporteerd. Deze rapportage beschrijft het resultaat van de beoordeling van halostachine.



Conclusies

- Halostachine is een alfa-2 en gedeeltelijke bèta-2 agonist. Daardoor kan het het alfa- en bèta-adrenerge systeem activeren wat kan resulteren in een effect op de hartslag, hartcontractie en bloeddruk. Deze effecten zijn niet gedegen in de mens onderzocht, maar wel in dierstudies. In de enige beschikbare studie in de mens, is een orale dosis onderzocht. Bij deze dosis werd geen effect op de bloeddruk gemeten (alfa en beta-adrenerge systeem, maar wel een samentrekking van het neusslijmvlies (mogelijk alfa-adrenerge systeem).
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor halostachine worden afgeleid. Ook is het niet mogelijk om een effectniveau na orale toediening te bepalen door het ontbreken van relevante studies waarbij onder de juiste omstandigheden werd gemeten of er effecten optreden.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van halostachine met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld amfetamine, adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stof.
- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) aanpak resulteert in een TTC van 90 µg/dag (Cramer klasse III) voor halostachine. Bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 90 µg/dag is het op basis van deze benadering niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten.
- Gezien de stimulerende werking op het alfa- en bèta-adrenerge systeem, wat resulteert in een effect op de hartslag, hartcontractie en bloeddruk, is het te verwachten dat het risico op mogelijke schadelijke effecten vergroot kan worden wanneer deze stof in combinatie gebruikt wordt met andere stoffen die eenzelfde stimulerende adrenerge werking hebben. Dit zijn stoffen zoals synefrine, yohimbine, cafeïne etc. Ook kan het gebruik van halostachine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met halostachine innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, zwangere en lacterende vrouwen, sporters en mensen met overgewicht of hartklachten.

Inleiding

Halostachine (ook wel N-methylphenylethanolamine) is een farmacologisch actieve stof die voorkomt in voedingssupplementen die bedoeld zijn voor gewichtsverlies en prestatiebevordering. Halostachine komt van nature voor, maar kan ook synthetisch vervaardigd worden en/of in het menselijk lichaam gevormd worden door de omzetting van fenylethanolamine naar N-methylfenylethanolamine door het enzym N-methyltransferase. Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een

gezondheidskundige grenswaarde¹ of een effectniveau is af te leiden voor halostachine, waarbij onderzocht moet worden of er gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven.

Aanpak

Het RIVM heeft zich voor het beantwoorden van de vraag over halostachine gebaseerd op het informatieblad over halostachine van BuRO (2018). De relevante studies zijn nader bekeken om aanvullende informatie te verkrijgen, bijvoorbeeld over doseringen, lichaamsgewichten of behandelingsduren. Het RIVM heeft voor de overige studies niet structureel onderzocht of de informatie in het informatieblad juist en volledig is.

Samenvatting van de farmacologische en toxicologische studies van halostachine

Halostachine is een gedeeltelijke bèta-2 receptoragonist (Ambrosio et al., 2005; Katritch et al., 2009; Liapakis et al., 2004; Yao et al., 2006), waardoor halostachine een verhoging van de hartslag (chronotropisch effect) en een sterkere hartcontractie (inotropisch effect) en verwijding (relaxatie) van het gladde spierweefsel van bloedvaten kan veroorzaken. Daarnaast is halostachine ook werkzaam als een alfa-2 receptoragonist, wat kan resulteren in het samentrekken van het gladde spierweefsel wat onder andere kan leiden tot verhoging van de bloeddruk en de verwijding van pupillen en neusholte.

Over de farmacologische effecten van halostachine in de mens na orale toediening is weinig bekend. In 5 mannelijke patiënten met nasale congestie werd na orale inname van 50 mg per persoon, overeenkomend met 0,8 mg per kg lichaamsgewicht voor een persoon met een lichaamsgewicht van 60 kg, geen effect op de bloeddruk waargenomen. Het had wel een samentrekkend effect op het neusslijmvlies wat leidt tot verwijding van de neusholte (Chen et al., 1929).

Wel zijn er farmacologische effecten waargenomen in dieren na intraveneuze of intraperitoneale toediening. Deze effecten waren onder andere kortdurende bloeddrukverhoging in hond en kat, verlaging hartslag in kikker (hoge dosis) en hond, verhoging hartslag in kikker (lage dosis) en cavia en kikker, dilatatie van de pupil in hond, konijn, schaap en cavia en toename in ademhalingsnelheid en spiertrillingen in cavia's (Aasen et al., 1969; Barger and Dale, 1910; Chen et al., 1929; Lands, 1952; Lands and Grant, 1952; Shannon et al., 1981). De effecten van halostachine zijn echter niet onderzocht na orale inname in de dierexperimenten. Daarom zijn de hierboven beschreven effecten minder relevant voor de voedingssupplementen aangezien deze oraal worden ingenomen.

De kinetiek van halostachine in de mens is niet bekend, maar wel zijn er kinetiekgegevens uit dierexperimenten beschikbaar. Halostachine heeft in de hond een halfwaardetijd in plasma van 1 uur gemeten na intraveneuze toediening van 5,6 mg/kg lichaamsgewicht. De klaring is onbekend, maar Shannon et al. suggereren dat renale klaring mogelijk bijdraagt op basis van indirecte kinetische data (Shannon et al., 1981). Verder wordt halostachine gemetaboliseerd door monoamine oxidase A en B via oxidatieve deaminatie in de hond, rat, en muis, maar wordt niet genoemd welke metabolieten gevormd worden. (Inoue et al., 1984; Shannon et al., 1981; Suzuki et al., 1980). In vitro metaboliseert monoamine oxidase B halostachine bij lage concentraties bij 1,5 mg/L, terwijl monoamine oxidase A halostachine alleen metaboliseert vanaf een 10x hogere concentratie

¹ Een gezondheidskundige grenswaarde geeft de hoeveelheid van een chemische stof aan waaraan een persoon kan worden blootgesteld zonder enig significant gezondheidsrisico. Er zijn verschillende gezondheidskundige grenswaarden, bijvoorbeeld voor blootstelling via de orale of inhalatieroute of voor eenmalige of levenslange blootstelling. Voor orale blootstelling wordt de gezondheidskundige grenswaarde meestal uitgedrukt in milligram/kilogram lichaamsgewicht/dag.

(Inoue et al., 1984; Suzuki et al., 1980). Monoamine oxidase A en B komen ook voor in de mens, maar het is onbekend hoeveel zij daar betrokken zijn bij het metabolisme van halostachine.

Er zijn geen relevante toxiciteitsstudies in proefdieren beschikbaar. Alleen voor acute toxiciteit zijn LD₅₀-waarden bekend na intraperitoneale toediening in de muis (LD₅₀=490-500 mg/kg) (Lands, 1952; Lands and Grant, 1952) en na intraveneuze toediening in respectievelijk de muis (LD₅₀ = 144 mg/kg) (Lands and Grant, 1952) en konijn (100 mg/kg) (Chen et al., 1929). Deze gegevens zijn niet bruikbaar voor het afleiden van een orale gezondheidkundige grenswaarde of effectniveau in de mens.

Read across

Er is gekeken of het mogelijk is om een kwantitatieve read across toe te passen tussen halostachine en andere structureel verwante stoffen (amfetamine, adrenaline, efedrine en de stoffen genoemd in de inleiding). Er zijn echter onvoldoende *in vitro* en *in vivo* gegevens beschikbaar om uitspraken te doen over de *in vivo* humane potentie van halostachine ten opzichte van amfetamine en ten opzichte van adrenaline, de natuurlijke ligand van de adrenerge receptoren.

Gezondheidskundige grenswaarde en effectniveau van halostachine

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een gezondheidkundige grenswaarde, dat wil zeggen een waarde waarbij naar verwachting geen effecten zullen optreden, af te leiden voor halostachine. Ook is het niet mogelijk een effectniveau na orale toediening vast te stellen door het ontbreken van relevante studies.

Het gebruik van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) benadering kan een indicatie geven bij welke blootstellingen aan halostachine er een lage kans bestaat op schadelijke effecten op de gezondheid. Toxtree en Derek identificeerden in de chemische structuur geen groepen waarvan verwacht wordt dat ze genotoxiciteit kunnen veroorzaken. Toxtree identificeert halostachine als een stof behorend tot Cramer klasse III. Voor halostachine geldt daarom de TTC van 90 µg/dag. Bij een blootstelling aan halostachine lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 90 µg/dag is het op basis van deze benadering niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten. Achtergrondinformatie over de TTC benadering en details over de toepassing van de TTC benadering voor halostachine zijn te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogrisicogroepen

Er kunnen mogelijk interacties optreden tussen halostachine en monoamino-oxidase remmers aangezien halostachine door monooxidase wordt gemetaboliseerd. Hoewel geneesmiddelen die een remmende werking op MAO hebben nog slechts beperkt worden voorgeschreven voor de behandeling van depressieklachten en Parkinson lopen personen die deze medicatie gebruiken ook mogelijk een hoger risico op de mogelijke schadelijke effecten van halostachine doordat de plasmaspiegels naar verwachting hoger zijn.

Gezien de stimulerende werking op het bèta- en alfa-adrenerge systeem, wat resulteert in een effect op de hartslag, hartcontractie en bloeddruk, is het te verwachten dat het risico op mogelijke schadelijke effecten vergroot kan worden wanneer deze stof in combinatie gebruikt wordt met andere stoffen die eenzelfde stimulerende werking hebben. Dit zijn stoffen zoals synefrine, yohimbine, cafeïne etc.

Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met halostachine (al dan niet gecombineerd met andere stimulerende stoffen) innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra

gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, zwangere en lacterende vrouwen en mensen met hartklachten. Hierbij geldt dat de doelgroep van supplementen met halostachine, namelijk sporters, mogelijk een groter risico loopt, omdat de effecten op het hart- en vaatstelsel versterkt kunnen worden bij grote lichamelijke inspanning. Ook mensen met overgewicht zijn gevoeliger voor de schadelijke effecten van deze supplementen omdat ze een groter risico lopen op hart- en vaatziekten.

Conclusies

- Halostachine is een alfa-2 en gedeeltelijke bèta-2 agonist. Daardoor kan het het alfa- en bèta-adrenerge systeem activeren wat kan resulteren in een effect op de hartslag, hartcontractie en bloeddruk. Deze effecten zijn niet gedegen in de mens onderzocht, maar wel in dierstudies. In de enige beschikbare studie in de mens, is een orale dosis onderzocht. Bij deze dosis werd geen effect op de bloeddruk gemeten (alfa en beta-adrenerge systeem), maar wel een samentrekking van het neusslijmvlies (mogelijk alfa-adrenerge systeem).
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor halostachine worden afgeleid. Ook is het niet mogelijk om een effectniveau na orale toediening te bepalen door het ontbreken van relevante studies waarbij onder de juiste omstandigheden werd gemeten of er effecten optreden.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van halostachine met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld amfetamine, adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stof.
- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) aanpak resulteert in een TTC van 90 µg/dag (Cramer klasse III) voor halostachine. Bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 90 µg/dag is het op basis van deze benadering niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten.
- Gezien de stimulerende werking op het alfa- en bèta-adrenerge systeem, wat resulteert in een effect op de hartslag, hartcontractie en bloeddruk, is het te verwachten dat het risico op mogelijke schadelijke effecten vergroot kan worden wanneer deze stof in combinatie gebruikt wordt met andere stoffen die eenzelfde stimulerende adrenerge werking hebben. Dit zijn stoffen zoals synefrine, yohimbine, cafeïne etc. Ook kan het gebruik van halostachine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met halostachine innemen zoals bodybuilders, sporters en mensen die (snel) willen afslanken en personen die extra gevoelig kunnen zijn voor de schadelijke effecten, namelijk kinderen, zwangere en lacterende vrouwen, sporters en mensen met overgewicht of hartklachten.

Referenties

Aasen, A. J., et al., 1969. Alkaloids as a possible cause of ryegrass staggers in grazing livestock. *Aust. J. Agric. Res.* 20, 71-86.

Ambrosio, C., et al., 2005. Different structural requirements for the constitutive and the agonist-induced activities of the beta2-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 280, 23464-74.

Barger, G., Dale, H. H., 1910. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Physiol.* 41, 19-59.

BuRO (2018). Informatieblad Halostachine.

Chen, K. K., et al., 1929. Relationship between the pharmacological action and the chemical J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 36, 363-400.

Inoue, O., et al., 1984. A new method for in vivo measurement of brain monoamine oxidase activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 8, 385-95.

Katritch, V., et al., 2009. Analysis of full and partial agonists binding to beta2-adrenergic receptor suggests a role of transmembrane helix V in agonist-specific conformational changes. *J Mol Recognit.* 22, 307-18.

Lands, A. M., 1952. The cardiovascular actions 1-(3-aminophenyl)-2-aminoethanol and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther.* 104, 474-7.

Lands, A. M., Grant, J. I., 1952. The vasopressor action and toxicity of cyclohexylethylamine derivatives. *J Pharmacol Exp Ther.* 106, 341-5.

Liapakis, G., et al., 2004. Synergistic contributions of the functional groups of epinephrine to its affinity and efficacy at the beta2 adrenergic receptor. *Mol Pharmacol.* 65, 1181-90.

Shannon, H. E., et al., 1981. Physiologic effects and plasma kinetics of phenylethanolamine and its N-methyl homolog in the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 217, 379-85.

Suzuki, O., et al., 1980. Characterization of N-methylphenylethylamine and N-methylphenylethanolamine as substrates for type A and type B monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol.* 29, 2663-7.

Yao, X., et al., 2006. Coupling ligand structure to specific conformational switches in the beta2-adrenoceptor. *Nat Chem Biol.* 2, 417-22.

Bijlage 1 Risicobeoordeling van voedingssupplementen en TTC-benadering

Threshold of toxicological concern

De threshold of toxicological concern (TTC) benadering is een pragmatisch hulpmiddel om de risicobeoordeling te faciliteren van stoffen die in lage hoeveelheden in voedsel aanwezig zijn (EFSA en WHO, 2016). De TTC-benadering wordt gebruikt wanneer er beperkte gegevens zijn over de toxiciteit van stoffen en is ontwikkeld als een tool om stoffen te identificeren waarvoor aanvullende gegevens nodig zijn om de gezondheidsrisico's te kunnen beoordelen (EFSA, 2012; EFSA, 2018). De TTC benadering is gebaseerd op het concept dat voor stoffen een drempelwaarde voor blootstelling van mensen kan worden bepaald, waaronder een lage kans bestaat op een gezondheidsrisico voor de mens, de zogenaamde TTC-waarde (Kroes et al., 2004). Er zijn TTC-waardes voor vijf stofklassen: (potentieel) genotoxische stoffen die mogelijk carcinogeen zijn, neurotoxische organofosfaten of carbamaten, en stoffen behorend tot drie zogeheten Cramer-klassen. Verder zijn er ook een aantal stofgroepen geïdentificeerd waarvoor de TTC strategie niet toepasbaar is (bijvoorbeeld aflatoxinen, steroïden, polychloordibenzodioxines. Zie EFSA, 2012; 2018).

De indeling in Cramer-klassen, zoals initieel voorgesteld door Cramer et al. (1978), gebeurt op basis van de chemische structuur van de stoffen en de op basis daarvan verwachte toxiciteit.

- Cramer Klasse I: Stoffen met eenvoudige chemische structuren die efficiënt worden gemetaboliseerd tot onschuldige afbraakproducten. Voor deze stoffen wordt aangenomen dat ze weinig toxisch zijn, zoals bijvoorbeeld normale bestanddelen van het lichaam.
- Cramer Klasse II: Stoffen die structuren bevatten die minder onschadelijk zijn dan klasse I-stoffen, maar geen structurele kenmerken bevatten die wijzen op toxiciteit zoals die stoffen van klasse III. Klasse II omvat bijvoorbeeld normale componenten van voedsel.
- Cramer Klasse III: Stoffen waarvan op basis van hun structuur niet kan worden aangenomen dat ze veilig zijn, of waarvan de structuur zelfs een significante toxiciteit kan suggereren of reactieve functionele groepen heeft.

Voor de (potentieel) genotoxische stoffen, neurotoxische carbamaten en organofosfaten, en de stoffen uit de drie Cramer klassen zijn TTC waardes van orale blootstelling bepaald, waaronder een lage kans bestaat op een gezondheidsrisico voor de mens. Voor de Cramer klassen stoffen zijn TTC-waardes berekend op basis van de no-observed-adverse-effect-levels (NOAEL's) van een grote groep stoffen en met toepassing van een veiligheidsfactor (Munro et al., 1996). Eenzelfde benadering is gebruikt om een TTC-waarde voor neurotoxische organofosfaten en carbamaten vast te stellen (Kroes et al., 2004; EFSA, 2012). Voor potentieel genotoxische stoffen is een TTC-waarde afgeleid op basis van gegevens uit de Carcinogenic Potency Database (Kroes et al., 2004). Een gedetailleerde beschrijving van de afleiding van de TTC-waardes wordt gepresenteerd in onder meer EFSA (2012; 2018), WHO (2009) en EFSA en WHO (2016).

In Tabel 1 zijn de vijf klassen van stoffen met hun TTC-waardes weergegeven.

Tabel 1 Overzicht vijf klassen van stoffen met bijbehorende TTC-waarde

Stofclassificatie	TTC-waarde in µg/persoon*/dag	TTC-waarde in µg/kg lg/dag
Potentieel genotoxische stoffen	0,15	0,0025

Organofosfaten en carbamaten	18	0,3
Cramer Klasse III	90	1,5
Cramer Klasse II	540	9,0
Cramer Klasse I	1800	30

*: Hierbij wordt uitgegaan van een persoon van 60 kg.

Computermodellen voor indeling in TTC klassen.

Er zijn computermodellen als hulpmiddel ontwikkeld om stoffen in de verschillende TTC-klassen in te delen. Voordat deze modellen gebruikt mogen worden moet eerst uitgesloten worden dat de stof een neurotoxische carbamaat of organofosfaat is, en bepaald worden of deze tot een stofgroep behoort waarvoor de TTC-benadering niet gebruikt mag worden. Deze modellen, zoals Toxtree² en de OECD QSAR Toolbox³, passen onder meer de Cramer criteria toe. Ook geven ze aan of op basis van de moleculaire structuur de stof potentieel genotoxische eigenschappen heeft.

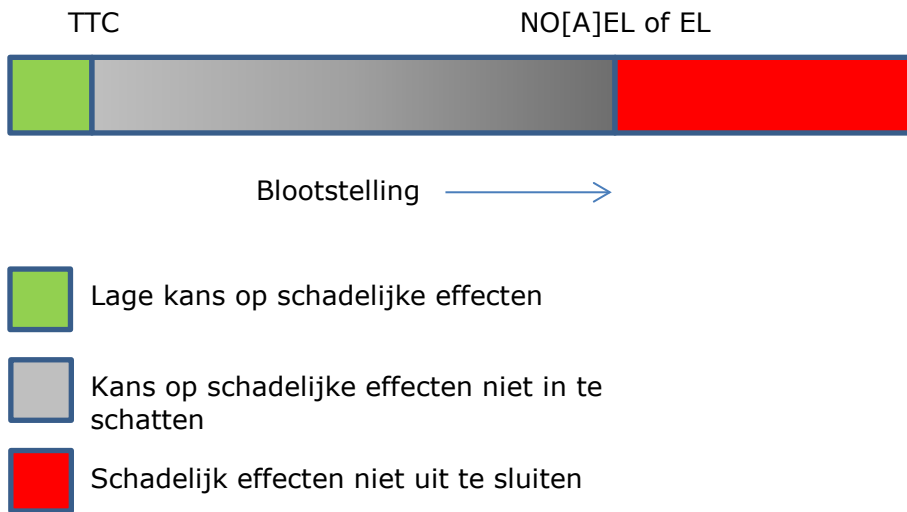
Risicobeoordeling van voedingssupplementen met de TTC benadering.

Voedingssupplementen worden ingenomen met het oogmerk om een bepaald effect te sorteren, bijvoorbeeld het bevorderen van het prestatievermogen of gewichtsverlies. De actieve stoffen uit deze voedingssupplementen zullen daarom veelal worden ingenomen in hoeveelheden in de orde van grootte van milligrammen per dag. Voor veel van deze stoffen is er weinig bekend over de farmacologische en toxicologische werking. In het algemeen beperken de gegevens zich tot één specifiek effect van de stof, bijvoorbeeld de werking op hartfunctie en bloedvaten. Uit de beschikbare gegevens kan niet altijd geconcludeerd worden of de stof al of niet schadelijk is voor de mens. Soms is voor de onderzochte effecten een no-observed-[adverse]-effect-level (NO[A]EL) in de mens bekend, maar vaak zijn alleen doseringen getest die een effect op de onderzochte parameters hebben (effect-level, EL) en is er weinig aandacht voor en vrijwel geen informatie over de werking en de toxiciteit van het supplement op andere organen of weefsels. Niettemin kan wel worden gesteld dat als de blootstelling aan een stof hoger is dan de NO[A]EL voor het effect dat onderzocht is, of hoger is dan de blootstelling waarbij effecten zijn gerapporteerd, dat dan een gezondheidsrisico niet kan worden uitgesloten. Wanneer de farmacologische en toxicologische dataset ontoereikend is, zoals hierboven beschreven, is het niet mogelijk om een veilig niveau van blootstelling (drempelwaarde; gezondheidskundige grenswaarde) vast te stellen voor blootstellingen die lager zijn dan de gerapporteerde effectniveaus, waaronder de NOAEL voor het onderzochte effect. In dit geval zou de TTC benadering toegepast kunnen worden om toch iets te kunnen zeggen over de mogelijke gezondheidsrisico's. Hierbij moet worden opgemerkt dat volgens EFSA een overschrijding van het TTC niveau aanleiding geeft tot het uitvoeren van een niet-TTC aanpak, met andere woorden een risicobeoordeling op basis van (te genereren) gegevens. Hiervan zullen we in dit kader afwijken omdat voor stoffen in voedingssupplementen juist het ontbreken van voldoende gegevens om een uitspraak over hun veiligheid te kunnen doen het probleem is, en er toch een uitspraak nodig is. Wanneer de blootstellingschatting aan een stof lager uitkomt dan zijn TTC-waarde is er een lage kans op schadelijke effecten (EFSA, 2019). Bij een blootstelling aan een actieve stof in het voedingssupplement die ligt tussen de TTC-waarde en de NO[A]EL of EL (figuur 1) is het echter niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over de kans op

² Toxtree: <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool> of <http://toxtree.sourceforge.net/>

³ OECD QSAR Toolbox: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>.

schadelijke effecten. Naarmate de blootstelling dichterbij de EL ligt is de kans dat er nadelige gezondheidseffecten optreden groter. De mate waarin de effecten optreden kan niet worden ingeschat.

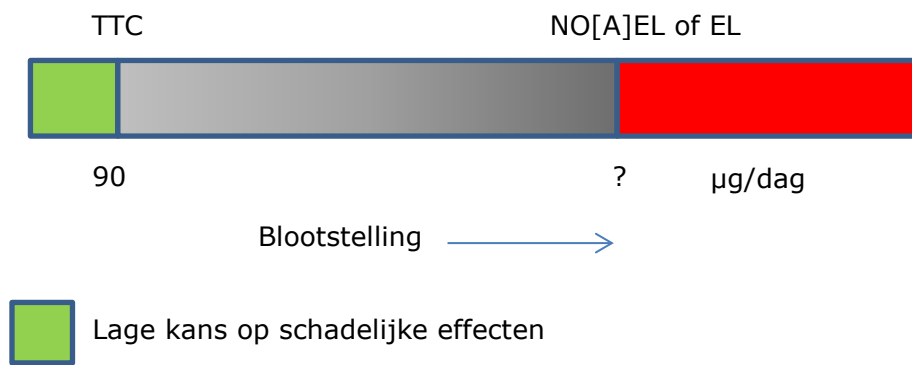


Figuur 1. Inschatting van gezondheidsrisico's voor stoffen waarvoor de toxicologische dataset te beperkt is om een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden

Het gebruik van het TTC concept voor halostachine

Halostachine is een farmacologisch actieve stof die wordt gebruikt in voedingssupplementen bedoeld voor gewichtsverlies en prestatiebevordering. Er zijn slechts weinig gegevens over de farmacologische en toxicologische effecten van halostachine beschikbaar. Het kan niet worden uitgesloten dat de effecten op hartfunctie en bloeddruk schadelijk zijn voor de gebruiker. Er is één studie beschikbaar waar bij een orale dosis van 0,8 mg/kg er geen effect werd waargenomen op de bloeddruk, maar verder zijn er geen studies beschikbaar die aangeven bij welke dosering er geen effecten op hart en bloeddruk optreden in kinderen of volwassenen. Het is niet bekend bij welke doseringen halostachine (andere farmacologische of toxicologische) effecten veroorzaakt. Halostachine behoort niet tot een stofgroep waarvoor de TTC benadering niet van toepassing is en is geen organofosfaat of carbamaat. Toxtree en Derek identificeerden in de chemische structuur geen groepen waarvan verwacht wordt dat ze genotoxiciteit kunnen veroorzaken. Toxtree identificeert halostachine als een stof behorend tot Cramer klasse III. Voor halostachine geldt daarom de TTC van 90 µg/dag.

In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met halostachine alleen door volwassenen worden ingenomen. Indien deze producten ook gebruikt worden door kinderen kan de blootstelling per kg lichaamsgewicht hoger zijn. Voor volwassenen kan worden geconcludeerd dat bij een blootstelling lager dan 90 µg/dag er een lage kans op schadelijke effecten is (figuur 2). Indien de blootstelling hoger dan 90 µg/dag is, is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten.



- Lage kans op schadelijke effecten
- Kans op schadelijke effecten niet in te schatten
- Schadelijke effecten niet uit te sluiten

Figuur 2. Inschatting van gezondheidsrisico's voor halostachine

Referenties

Cramer GM, Ford RA and Hall RL (1978). Estimation of toxic hazard--a decision tree approach. *Food Cosmet Toxicol*, 16, 255-276.

EFSA and WHO (European Food Safety Authority and World Health Organization) (2016). Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. *EFSA Supporting Publications*, 13, 2397-8325.

EFSA Scientific Committee (2012). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal*, 10, 2750.

EFSA Scientific Committee (2018). DRAFT Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal* 2018; volume(issue):NNNN, 22 pp. doi:.efsa.20YY.NNNN

FAO/WHO (2009). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. *Environmental Health Criteria* 240.

Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG and Wurtzen G (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol*, 42, 65-83.

Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG (1996). Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol*, 34, 829-867.