



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van higenamine

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	27-05-2019 (concept) 01-04-2020 (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. Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) heeft informatiebladen opgesteld met gegevens over de toxicologie en interacties van hordenine, higenamine, PEA (beta-phenethylamine), BMPEA (beta-methylphenethylamine), halostachine, icariin, isopropyloctopamine, methylsynefrine en N,N-DMFEA (N,N-dimethylfenethylamine).

Vraagstelling

BuRO vraagt het Front Office Voedsel- en Productveiligheid om waar mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde of bijvoorbeeld een effectniveau af te leiden voor hordenine, higenamine, PEA, BMPEA, 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 higenamine.



Conclusies

Higenamine veroorzaakt een verhoging van de hartslag en -contractie en heeft mogelijk effecten op de bloeddruk, al zijn deze laatste niet eenduidig. Dit werd waargenomen in studies waarin higenamine via intraveneuze infusie werd toegediend in doseringen tussen ca. 2,5 – 5,0 mg. Bijwerkingen die werden gerapporteerd waren onder andere kortademigheid, hartkloppingen, duizeligheid, hoofdpijn en een drukkend gevoel op de borst. Wanneer higenamine oraal wordt ingenomen via supplementen volgens de gebruiksaanwijzing worden veel hogere externe doseringen (tot ongeveer een factor 10-25 hoger per inname) bereikt. Onbekend is hoe dit zich vertaalt in interne doseringen en wat de precieze gevolgen van blootstelling aan deze hogere externe doseringen zijn. Mogelijk kunnen de eerder genoemde bijwerkingen ook bij orale blootstelling optreden.

Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor higenamine worden afgeleid. Het is ook niet mogelijk om een effectniveau na orale toediening te bepalen door het ontbreken van geschikte studies waarbij higenamine zonder andere stoffen oraal werd toegediend, met informatie over de dosis en 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 higenamine 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 0,15 µg/dag voor higenamine, omdat analyse met het computermodel Derek aangaf dat deze stof op basis van zijn structuur mogelijk genotoxische eigenschappen heeft. Bij een blootstelling lager dan 0,15 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 0,15 µg/dag is het op basis van deze gegevens niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten.

Gezien de stimulerende werking op het bèta-adrenerge systeem wat resulteert in een effect op de hartslag en -contractie en (mogelijk) 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. Ook kan het gebruik van higenamine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.

Bij gelijktijdige inname kunnen interacties tussen higenamine en medicijnen die door de enzymen CYP2D6 of CYP3A4 worden omgezet en een nauw therapeutisch venster hebben, niet geheel worden uitgesloten.

Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met higenamine innemen (al dan niet gecombineerd met andere stimulerende stoffen) 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

Higenamine (ook wel norcoclaurine of demethylcoclaurine) is een farmacologisch actieve stof die voorkomt in voedingssupplementen die bedoeld zijn voor gewichtsverlies en prestatiebevordering. Higenamine komt van nature voor maar kan ook synthetisch vervaardigd worden. Vanwege de stimulerende eigenschappen van higenamine staat het op de lijst van verboden stoffen van het Wereld Anti-Doping Agentschap (WADA). Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een gezondheidkundige grenswaarde¹ of een effectniveau is af te leiden voor higenamine, 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 higenamine gebaseerd op het informatieblad over higenamine van BuRO (2018) en een beperkte literatuurstudie naar aanvullende recente literatuur. 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. Er zijn daarnaast een aantal aanvullende relevante studies geïdentificeerd. Een tweetal over de biotransformatie van higenamine en interacties met enzymen, namelijk Liang et al. (2017) en Okano et al. (2017), en één over het gebruik van higenamine in supplementen, namelijk Cohen et al. (2018).

Samenvatting van de farmacologische en toxicologische studies van higenamine

Higenamine is een bèta-1 en bèta-2 receptor agonist, waardoor higenamine 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 wordt gedacht dat higenamine werkzaam is als een alfa-2 receptor antagonist, op basis van de aanwezigheid van een catecholgroep en dat het remmend werkt op de vorming van bloedplaatjesaggregatie wat geïnduceerd wordt door activatie van de alfa-2 receptor.

Higenamine heeft in de mens een halfwaardetijd in plasma van 0,133 uur (= 8 minuten) gemeten na intraveneuze toediening van 22,5 µg/kg lichaamsgewicht (lg). Na 30 minuten was 94% van de toegediende higenamine verdwenen uit het bloed. Daarvan werd slechts een klein deel onveranderd teruggevonden in de urine, gemeten over 8 uur (9,3%). De totale klaring bedroeg 249 L/h tegenover 22,9 L/h voor renale klaring. Leverklaring moet dus een grote rol spelen in de eliminatie van higenamine gezien de relatief lage renale klaring (Feng et al., 2012). Ook na orale toediening wordt higenamine opgenomen in het lichaam en in een laag percentage onveranderd uitgescheiden via urine (Okana et al., 2017). Er is relatief weinig informatie over het metabolisme van higenamine terwijl het metabolisme gezien de hoge leverklaring een belangrijke rol speelt in de uitscheiding van higenamine. Een van de genoemde metabolieten is coclaurine. Ook wordt (een deel van) higenamine geglucuronideerd en gesulfateerd (Okana et al., 2017). Van coclaurine wordt gedacht dat het een tegenovergesteld effect op het hart ten opzichte van higenamine heeft (Kimura et al., 1989).

Er zijn geen relevante proefdiergegevens beschikbaar voor de afleiding van een veilig niveau van blootstelling. Alleen voor acute toxiciteit zijn LD₅₀-waarden in de muis bekend

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

na orale toediening van higenamine, deze bedroeg in een studie 300 mg/kg en in een andere studie 2000 mg/kg (Zhang et al., 2017; Lo & Chen, 1997).

Er zijn verscheidene klinische studies gedaan met higenamine als mogelijk geneesmiddel voor de behandeling van een aantal hartaandoeningen, zoals een onregelmatige hartslag. Doseringen die gebruikt werden lagen tussen 2,5 en 5,0 mg per persoon en werden via intraveneuze infusie gegeven. In alle studies werd een verhoging van de hartslag waargenomen, echter de effecten op de bloeddruk, zowel de systolische als de diastolische, waren variabel (geen effect, daling of stijging) (Cohen et al., 2018). In de studie van Feng et al. (2012)² waren de effecten op de hartslag (stijging) kortdurend en verdwenen ze met de uitscheiding van higenamine na ca. 30 minuten. Bijwerkingen die werden gerapporteerd waren onder andere kortademigheid, hartkloppingen, duizeligheid, hoofdpijn, en een drukkend gevoel op de borst (Cohen et al., 2018; Zhang et al., 2017).

Er zijn twee studies uitgevoerd waarin gekeken is naar oraal gebruik van higenamine via een supplement. In de studie van Lee et al. (2013) namen 16 gezonde, getrainde vrijwilligers een combinatiepreparaat met higenamine, cafeïne (270 mg) en yohimbe extract of een placebo op 2 verschillende testdagen, gescheiden van elkaar door 6-8 dagen, waarbij bloed werd afgenomen en de hartslag en bloeddruk werden gemonitord gedurende 3 uur. Deze studie is echter niet bruikbaar om iets over de effecten van higenamine te zeggen, aangezien er niets bekend is over de dosering van higenamine in het preparaat en het in combinatie met twee andere oppeppende middelen gegeven is.

In de studie van Bloomer et al. (2015), namen 48 gezonde jonge mannen dagelijks een placebo, higenamine (50 mg per capsule), cafeïne (125 mg per capsule) of higenamine (50 mg per capsule) + cafeïne (125 mg per capsule) + yohimbe extract (3,5 mg per capsule) gedurende 8 weken. Het aantal capsules bedroeg de eerste drie dagen één capsule per dag, ingenomen in de ochtend, en vanaf dag 4 twee capsules per dag, gescheiden ingenomen met een interval van 6-8 uur. Als dit goed werd verdragen mochten de proefpersonen zelf beslissen om een derde capsule per dag in te nemen tegelijk met de eerste capsule. Daarnaast werd de instructie gegeven geen capsules in te nemen binnen 8 uur voor het slapengaan wegens mogelijke effecten op de slaap. Vooraf en na 4 en 8 weken werd in de ochtend bloed afgenomen, urine verzameld en de hartslag, bloeddruk en ademfrequentie gemeten. Proefpersonen moesten hiervoor echter minimaal 10 uur nuchter zijn en op de testdag zelf mochten geen capsules worden ingenomen. Dit maakt de studie onbruikbaar om de effecten van higenamine te bestuderen. De halfwaardetijd van higenamine is vele malen korter (enkele minuten) dan de uren (minimaal 10 uur nuchtere periode + 8 uur voor het slapengaan volgens instructies) die verstreken zijn sinds de laatste inname. Het is daarom onwaarschijnlijk dat er nog effecten van higenamine gemeten kunnen worden.

Er is één casus gevonden waarbij een man na een korte tijd van gebruik van een supplement met higenamine (150% van de aanbevolen (onbekende) dosis) gecombineerd met inspanning rhabdomyolyse (spierafbraak) en het compartimentsyndroom³ ontwikkelde (Jeter et al., 2015).

Een recente studie naar higenaminesupplementen die te koop waren in Amerika (Cohen et al., 2018) liet zien dat de aanbevolen maximale dagdosering higenamine tot 110 mg kan oplopen en de hoeveelheid per toediening (keerdosis) tot 62 mg. Onbekend is wat de toxische effecten van een dergelijk hoge higenaminedosering zijn. Daarnaast kan een dergelijk hoge dosis ook gevolgen hebben voor de kinetiek van higenamine, met name

² Enige studie waarbij een dergelijke vergelijking mogelijk was

³ Te hoge druk in de spier door zwelling

met betrekking tot de omzetting en eliminatie van higenamine. Er zou bijvoorbeeld verzadiging kunnen optreden.

Read across

Er is gekeken of het mogelijk is om een kwantitatieve read across toe te passen tussen higenamine 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 higenamine ten opzichte van amfetamine en ten opzichte van adrenaline, de natuurlijke ligand van de adrenerge receptoren.

Gezondheidskundige grenswaarde en effectniveau van higenamine

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde, dat wil zeggen een waarde waarbij naar verwachting geen effecten zullen optreden, af te leiden voor higenamine. Ook is het niet mogelijk een effectniveau na orale toediening vast te stellen door het ontbreken van relevante studies waarbij higenamine zonder andere stoffen oraal wordt toegediend, met informatie over de dosis en waarbij onder de juiste omstandigheden wordt gemeten of er effecten optreden.

Het gebruik van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) benadering kan een indicatie geven bij welke blootstellingen aan higenamine er een lage kans bestaat op schadelijke effecten op de gezondheid. Uit analyse van higenamine met het computermodel Derek bleek dat de structuur van deze stof aanleiding geeft tot mogelijke genotoxische eigenschappen. Hierdoor is voor higenamine een TTC-waarde van 0,15 µg/dag van toepassing. Bij een blootstelling lager dan 0,15 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 0,15 µg/dag is het op basis van deze gegevens 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 higenamine is te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogrisicogroepen

Higenamine en coclaurine zijn sterke remmers van CYP2D6 en in mindere mate van CYP3A4 (Liu & Santillo, 2016). Deze enzymen zijn bij veel medicijnen betrokken bij de omzetting en uitscheiding. Interacties bij gelijktijdige inname van higenamine en medicijnen die door deze enzymen worden omgezet en een nauw therapeutisch venster hebben, kunnen niet geheel worden uitgesloten.

Gezien de stimulerende werking op het bèta-adrenerge systeem, wat resulteert in een effect op de hartslag en -contractie en (mogelijk) 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 higenamine (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 higenamine, namelijk sporters, een groter risico loopt omdat de effecten op het hart- en vaatstelsel mogelijk versterkt kunnen worden door de grotere belasting van het hart- en vaatstelsel 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

- Higenamine veroorzaakt een verhoging van de hartslag en -contractie en heeft mogelijk effecten op de bloeddruk, al zijn deze laatste niet eenduidig. Dit werd waargenomen in studies waarin higenamine via intraveneuze infusie werd toegediend in doseringen tussen ca. 2,5 – 5,0 mg. Bijwerkingen die werden gerapporteerd waren onder andere kortademigheid, hartkloppingen, duizeligheid, hoofdpijn, en een drukkend gevoel op de borst. Wanneer higenamine oraal wordt ingenomen via supplementen volgens de gebruiksaanwijzing worden veel hogere externe doseringen (tot ongeveer een factor 10-25 hoger per inname) bereikt. Onbekend is hoe dit zich vertaalt in interne doseringen en wat de precieze gevolgen van blootstelling aan deze hogere externe dosering zijn. Mogelijk kunnen de eerder genoemde bijwerkingen ook bij orale blootstelling optreden.
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor higenamine worden afgeleid. Ook een effectniveau na orale toediening is niet mogelijk om te bepalen door het ontbreken van relevante studies waarbij higenamine zonder andere stoffen oraal werd toegediend, met informatie over de dosis en 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 higenamine 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 0,15 µg/dag voor higenamine, omdat analyse met het computermodel Derek aangaf dat deze stof op basis van zijn structuur mogelijk genotoxische eigenschappen heeft. Bij een blootstelling lager dan 0,15 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Bij een blootstelling hoger dan 0,15 µg/dag is het op basis van deze gegevens niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten.
- Gezien de stimulerende werking op het bèta-adrenerge systeem wat resulteert in een effect op de hartslag en -contractie en (mogelijk) 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. Ook kan het gebruik van higenamine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.
- Interacties bij gelijktijdige inname van higenamine en medicijnen die door CYP2D6 of CYP3A4 worden omgezet en een nauw therapeutisch venster hebben, kunnen niet geheel worden uitgesloten.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met higenamine innemen (al dan niet gecombineerd met andere stimulerende stoffen) 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

BuRO (2018) Informatieblad Higenamine.

Bloomer RJ, Schriefer JM, Gunnels TA (2015). Clinical safety assessment of oral higenamine supplementation in healthy, young men. *Human and Experimental Toxicology* 34:935-45.

Cohen PA, Travis JC, Keizers PHJ, Boyer FE, Venhuis BJ (2018). The stimulant higenamine in weight loss and sports supplements. *Clinical Toxicology*
DOI:10.1080/15563650.2018.1497171.

Feng S, Jiang J, Zhang J, Liu T, Zhao Q, Li B (2012). A phase I study on pharmacokinetics and pharmacodynamics of higenamine in healthy Chinese subjects. *Acta Pharmalogica Sinica* 33:1353-8.

Jeter J, DeZee KJ, Kennedy L (2015). A case of paraspinal muscle rhabdomyolysis in a 22-year-old male after ingesting a supplement containing higenamine. *Military Medicine* 180:e847-9.

Lee SR, Schriefer JHM, Gunnels TA, Harvey IC, Bloomer RJ (2013). Acute oral intake of a higenamine-based dietary supplement increases circulating free fatty acids and energy expenditure in human subjects. *Lipids in Health and Disease* 12: 148-55,

Liang Z, Xu C, Dong L, Fu Y, Wu Q, Zhao J, Ye L, Cai Z, Liu M, Xia B, Tang L, Liu Z (2017). Involvement of UDP-glucuronosyltransferases in higenamine glucuronidation and the gender and species differences in liver. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 93:172-9.

Liu Y, Santillo MF (2016). Cytochrome P450 2D6 and 3A4 enzyme inhibition by amine stimulants in dietary supplements. *Drug Testing and Analysis* 8:307-10.

Lo CF, Chen CM (1997). Acute toxicity of higenamine in mice. *Planta Medica* 63:95-6.

Okano M, Sato M, Kageyama S (2017). Determination of higenamine and coclaurine levels in human urine after the administration of a throat lozenge containing *Nandina domestica* fruit. *Drug Testing and Analysis* 9:1788-93.

Zhang N, Lian Z, Peng X, Li Z, Zhu H (2017). Applications of higenamine in pharmacology and medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 196:242-52.

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.

Computersmodellen voor indeling in TTC klassen.

Er zijn computersmodellen 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 Toxtree⁴ en de OECD QSAR Toolbox⁵, 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.

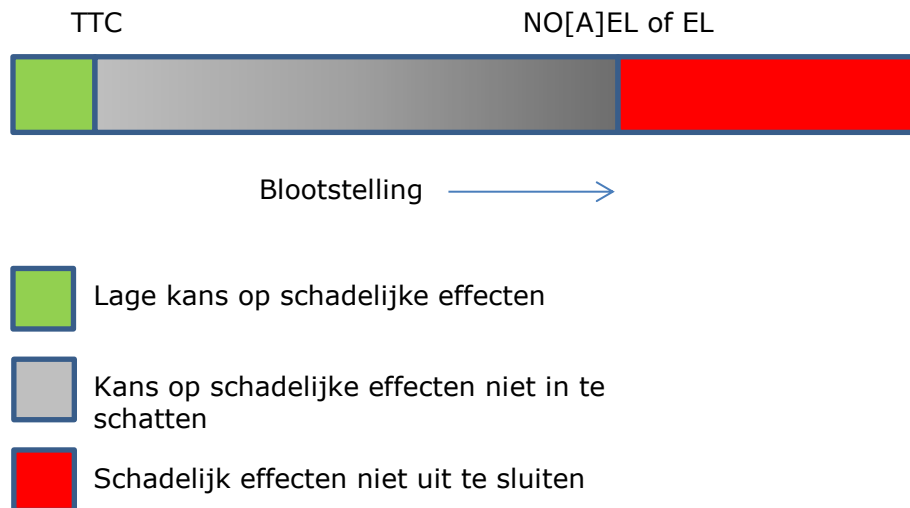
Wanneer de farmacologische en toxicologische dataset ontoereikend is, zoals hierboven beschreven, is het niet mogelijk om een veilig niveau van blootstelling (drempelwaarde; gezondheidskundige grenswaarde) vast te stellen voor blootstellingen die lager zijn dan de gerapporteerde effectniveaus, waaronder 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

⁴ Toxtree: <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool> of <http://toxtree.sourceforge.net/>

⁵ 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.



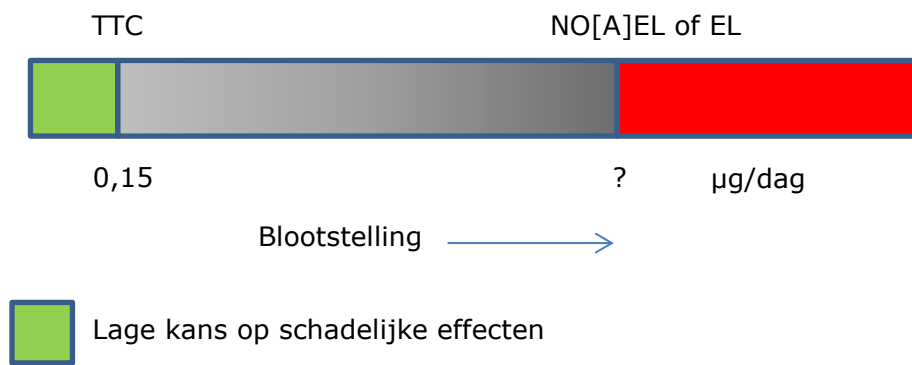
Figuur 1. Inschatting van gezondheidsrisico's voor stoffen waarvoor de toxicologische dataset te beperkt is om een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden

Het gebruik van het TTC concept voor higenamine

Higenamine 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 higenamine beschikbaar. Het kan niet worden uitgesloten dat de effecten op hartfunctie en bloeddruk schadelijk zijn voor de gebruiker. Er zijn 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 higenamine (andere farmacologische of toxicologische) effecten veroorzaakt.

Higenamine behoort niet tot een stofgroep waarvoor de TTC benadering niet van toepassing is en is geen organofosfaat of carbamaat. Een analyse van higenamine met het computermodel Derek gaf aan dat deze stof op basis van zijn structuur mogelijk genotoxische eigenschappen heeft. Hierdoor geldt voor higenamine een TTC van 0,15 µg/dag.

In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met higenamine 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 0,15 µg/dag er een lage kans op schadelijke effecten is (figuur 2). Indien de blootstelling hoger dan 0,15 µg/dag is, is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten. Er zijn geen experimentele gegevens beschikbaar die de aanwijzing voor mogelijke genotoxiciteit bevestigen dan wel ontkrachten. In lijn met waarvoor de TTC benadering door EFSA is ontwikkeld, namelijk om stoffen te identificeren waarvoor aanvullende gegevens nodig zijn om de gezondheidsrisico's te kunnen beoordelen, zou voor higenamine meer gegevens nodig zijn om de mogelijke genotoxiciteit te beoordelen. Daarnaast blijft staan dat het ook onbekend is bij welke dosering cardiovasculaire of andere effecten kunnen optreden.



- 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 higenamine

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.