



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van icariin

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	16-12-2019 (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. 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.

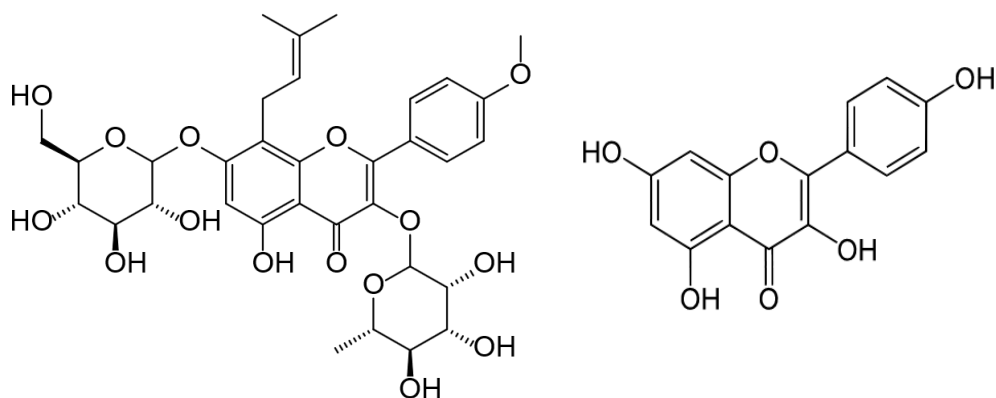
De hierboven genoemde stoffen worden door het Front Office elk apart beoordeeld en individueel gerapporteerd. Deze rapportage beschrijft het resultaat van de beoordeling van icariin.

Conclusies

- Er zijn dierstudies beschikbaar waarin voor icariin gericht naar een aantal farmacologische parameters is gekeken. Hieruit blijkt dat icariin onder andere effecten heeft op de osteogenese, de erectiele functie en de proliferatie en apoptose van tumorcellen. Daarnaast heeft het een ontstekingsremmende werking, neurologische effecten en heeft het effect op het hart- en vaatstelsel (o.a. bloeddrukverlaging). Farmacologische effecten zijn gerapporteerd bij orale doseringen variërend van 1 tot 200 mg/kg lg.
- Er zijn geen orale toxiciteitsstudies in dieren beschikbaar die erop gericht waren mogelijke schadelijke gezondheidseffecten te onderzoeken.
- Er zijn geen studies in humane vrijwilligers beschikbaar waarin icariin zonder andere stoffen oraal werd toegediend. Op basis van de huidige gegevens is het niet mogelijk om aan te geven vanaf welke dosering icariin farmacologische en/of schadelijke effecten in de mens heeft.
- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidkundige grenswaarde of effectniveau voor icariin worden vastgesteld.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een vergelijking (read across) van icariin met andere structureel verwante stoffen 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 icariin, 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.
- Omdat oraal ingenomen icariin grotendeels wordt omgezet in icariside II door darmflora, hebben medicijnen die een effect hebben op deze darmflora (bijvoorbeeld bepaalde antibiotica) mogelijk indirect invloed op de omzetting van icariin in icariside II. Een verhoging of verlaging van deze omzetting levert mogelijk andere gezondheidseffecten op. Ook kunnen de mogelijke effecten van icariin versterkt worden bij gebruik van andere (al dan niet verwante) stoffen die soortgelijke effecten hebben.
- Omdat er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn voor icariin, is het niet mogelijk om hoogrisicogroepen te identificeren.

Inleiding

Icariin (ook genoemd icariline) is een natuurlijke stof en wordt geïsoleerd uit verschillende planten behorende tot het geslacht *Epimedium*, waaronder ook 'Horny Goat weed'. Icariin behoort tot de groep van flavonoïden en is de actieve stof in *Epimedium*-extracten. Deze extracten worden vanwege het libido-verhogende effect en stimulatie van de erectiele functie gebruikt in met name de traditionele Chinese geneeskunde (Makarova et al., 2007). De structuur van icariin is verwant aan die van kaempferol (Fig. 1).



Figuur 1. Chemische structuren van icariin (links) en kaempferol (rechts).

Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een gezondheidkundige grenswaarde¹ of een effectniveau² is af te leiden voor icariin, waarbij onderzocht moet worden of er gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven.

Aanpak

Voor de beantwoording van de vraag of een grenswaarde of een effectniveau voor icariin is af te leiden is uitgegaan van het informatieblad voor icariin (BuRO, 2018) dat door BuRO is opgesteld. In een beknopt aanvullend literatuuronderzoek werd geen additionele relevante literatuur gevonden.

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 icariin

Kinetiek

De kinetiek van icariin is voor zover bekend niet onderzocht in de mens, maar wel in een aantal rattenstudies. Uit deze studies werden halfwaardetijden in het bloedplasma gevonden variërend van 6 minuten tot ruim 3 uur na orale toediening (Li et al. 2009; Xu et al. 2017a; Cheng et al. 2015). Doseringen varieerden van 4,4 tot 30 mg/kg lg. De gerapporteerde klaring in een rattenstudie was $46,2 \pm 6$ L/min/kg lg na orale toediening van 30 mg/kg lg (Cheng et al. 2015). In een studie van Xu et al. (2017a) werden na orale toediening van 29 mg icariin/kg lg de hoogste concentraties icariin bij mannelijke ratten gevonden in de lever (± 30 ng/g weefsel) en longen (± 23 ng/g weefsel) en bij vrouwelijke ratten in de lever (± 23 ng/g weefsel) en de baarmoeder (± 10 ng/g weefsel). Icariin bleek de bloed-hersenbarrière niet goed te passeren. Verder liet de studie van Xu et al. tien

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.

² In deze beoordeling wordt een effectniveau gedefinieerd als de laagste dosering waarbij effecten *zijn waargenomen* in de mens. Dit wil niet zeggen dat er geen lagere doseringen zijn waarbij effecten in de mens kunnen optreden, dit is echter niet onderzocht en daarom kan hier geen uitspraak over worden gedaan.

verschillende metaboliëten van icariin in de feces zien en werden geen icariin of metaboliëten van icariin in de urine aangetoond. Icariin bleek een lage orale absorptie te hebben (niet gekwantificeerd). In een andere rattenstudie werden 17 verschillende metaboliëten aangetoond in de feces, de gal en de urine na orale inname (dosering 100 mg/kg lg) van icariin (Sun et al. 2016). Uit een rattenstudie van Cheng et al. (2015) en een studie van Wu et al. (2016) met geïsoleerde humane darmbacteriën bleek dat icariin bij orale inname grotendeels in het maag-darmkanaal wordt omgezet naar icariside II.

Farmacologische studies

Er is een tweetal studies bekend waarin de effecten van icariin in mensen zijn onderzocht. Xiao et al. (2016) onderzochten het effect van icariin, toegediend via een voedingssupplement met een dosering tot 300 mg icariin/dag, op alcoholgebruik en depressie in 10 patiënten met een alcoholverslaving en een bipolaire stoornis. De studie bevatte geen controlegroep. Na acht weken bleek er een significante verlaging te zijn in de scores van depressie en angst. Ook bleek de alcoholconsumptie te zijn verlaagd. Genoemde bijwerkingen die zich voordeden waren o.a. levendige dromen, verhoogd libido, constipatie, diarree, hoofdpijn en hyperactiviteit. Drie patiënten vielen voor het einde van de studie uit. Dit was volgens de auteurs niet gerelateerd aan de behandeling. In een studie van Zhang et al. (2007) kregen 85 gezonde postmenopauzale vrouwen gedurende 24 maanden dagelijks een flavonoïde-extract afkomstig van *Epimedium* met daarin 60 mg icariin, 15 mg daidzeïne en 3 mg genisteïne, of een placebo. Daarnaast kregen alle vrouwen dagelijks 300 mg calcium. Daar waar de mineraaldichtheid van de botten bij de placebogroep na zowel 12 als 24 maanden achteruit bleek te zijn gegaan, bleek deze behouden te zijn in de vrouwen die het flavonoïdenextract kregen. In deze studie zijn geen mogelijke schadelijke effecten onderzocht. Proefpersonen werden ondervraagd naar mogelijke bijwerkingen, maar er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd in deze studie.

Er zijn een aantal dierstudies gedaan naar de farmacologische effecten van icariin na orale, intraveneuze of intraperitoneale toediening. In deze studies werd naar een beperkt aantal farmacologische parameters gekeken en deze studies waren niet gericht op het onderzoeken van mogelijke schadelijke gezondheidseffecten.

Er zijn verschillende dierstudies bekend waarin de cardiovasculaire effecten van icariin zijn onderzocht. Vier ratten-, één muizen- en één konijnenstudie waarin icariin oraal werd toegediend lieten effecten zien als een vermindering van de infarctgrootte en ontsteking van het hart bij ischemie, verminderde hartafwijkingen in ratten met een hoge bloeddruk, een verlaagde bloeddruk, verminderde aderverkalking en verminderde trombose (Xiong et al. 2016; Qian et al. 2017; Song et al. 2011; Wang et al. 2016a; Zhang et al. 2013a; Hu et al. 2016). Doseringen varieerden hierbij van 10 tot 60 mg/kg lg en de duur van de behandeling varieerde van 3 dagen tot 12 weken. De vermindering van de infarctgrootte en ontsteking van het hart bleek ook uit twee rattenstudies waarin icariin intraperitoneaal werd toegediend (éénmalige dosering van 10 mg/kg lg; Zhai et al. 2015; Meng et al. 2015) en een *ex vivo* studie waarin geïsoleerde harten van ratten via intraveneuze injectie werden blootgesteld (33,8 g/L) (Ke et al. 2015).

Uit vier muizenstudies bleek dat orale toediening van icariin ontstekingsremmende effecten kan hebben bij hersen- en ruggenmergontsteking, ontsteking van de luchtwegen en ontsteking van de lymfeknopen (Li et al. 2014; Wei et al. 2015; Xu et al. 2010; Shen et al. 2015). Doseringen varieerden daarbij van 20 tot 100 mg/kg lg en de behandelingsduur varieerde van eenmalige tot dagelijkse toediening gedurende 8 weken. Verder hadden eenmalige doseringen van 30 tot 90 mg/kg lg een remmende werking op darmontsteking in een rattenstudie van Wang et al. (2016b).

In twee muizenstudies van Chi et al. (2014) en Sun et al. (2013) werden de effecten van artritis verminderd na herhaalde dagelijkse orale toediening van icariin gedurende 20 en 21 dagen. In een rattenstudie van Zeng et al. (2014) werd het artritisverminderende effect van icariin ook gevonden, na wekelijkse intraveneuze toediening van icariin (4,1 µg, gewichten van ratten onbekend).

Er zijn verschillende dierstudies waarin de effecten van icariin op de botvorming en -afbraak zijn bestudeerd. Hierbij is aangetoond dat icariin leidt tot een toename in de mineraaldichtheid van botten en de botmassa, en de afbraak van botten vermindert. De laagste dosering waarbij een effect werd gezien was in een studie van Wei et al. (2011) waarin een dagelijkse orale dosis van 2,5 mg/kg lg gedurende 2 en 4 weken leidde tot een verhoogde mineraaldichtheid van de botten van konijnen. Ook Zhang et al. (2015) lieten in een muizenstudie zien dat orale inname van icariin (gedurende twaalf maanden; dosering onbekend) mineraaldichtheid van botten kan verhogen. Daarnaast had icariin in deze studie een positief effect op het leervermogen en het geheugen, verbeterde het de motorische vaardigheden, verlaagde het oxidatieve stress van het DNA en bleek het de fysieke prestaties te verhogen in gedragstesten.

De effecten van icariin op erectiele dysfunctie en reproductiestoornissen zijn onderzocht in een drietal rattenstudies waarin icariin oraal of intragastrisch werd toegediend. Doseringen varieerden van 1 tot 200 mg/kg lg/dag gedurende 4-5 weken (Chen et al. 2014; Xu et al. 2017b; Shindel et al. 2010). Gerapporteerde effecten waren een verhoging van het aantal spermacellen, een verhoogde druk in het corpus cavernosum en verbeterde bloeddynamiekparameters voor de werking van de penis. De laagste dosering waarbij er effecten werden gezien was 1 mg/kg lg (intragastrische toediening gedurende vier weken).

De neurologische effecten van icariin zijn in meerdere dierstudies onderzocht. Deze studies concentreerden zich vooral op de mogelijke potentie van icariin om Alzheimer en depressie tegen te gaan. Effecten die na eenmalige of herhaalde dagelijkse orale en/of intragastrische toediening werden gerapporteerd waren met name een verminderde amyloïd-β depositie, verminderde depressie-gerelateerde symptomen, verbeteringen in het leervermogen en geheugen, verbeterde cognitieve functie en een verhoging van de hoeveelheid dopamine in de neuronen en verminderd verlies van dopaminerge neuronen. Doseringen varieerden van 15 tot 200 mg/kg lg, de behandelingsduur varieerde van 8 dagen tot 6 maanden.

Zhang et al. (2014) lieten zien dat een dagelijkse orale dosis icariin van 40 mg/kg lg gedurende drie weken de tumorgrootte in de darmen van muizen kan verminderen.

Naast dierstudies zijn er meerdere *in vitro* studies gepubliceerd over de uiteenlopende effecten van icariin. Wat betreft de cardiovasculaire effecten laten de studies zien dat icariin *in vitro* de differentiatie van embryonale stamcellen naar hartspiercellen stimuleert, apoptose van hartcellen tegengaat en ook de vorming van nieuwe bloedvaten uit endotheelcellen stimuleert. Daarnaast laten verschillende *in vitro* studies zien dat icariin ontstekingsremmende effecten kan hebben en cellen kan beschermen tegen oxidatieve stress. Ook blijkt uit een aantal *in vitro* studies dat icariin een stimulerend effect op de botvorming kan hebben en de botafbraak kan verminderen. Verder is gebleken dat icariin *in vitro* een stimulerende werking op de synthese van oestrogeen kan hebben en is het aangetoond dat icariin de activiteit van fosfodiesterase-5 kan remmen. Ook laten verschillende *in vitro* studies zien dat icariin een remmende werking op de tumorgroei kan hebben door de proliferatie van kankercellen tegen te gaan en de

apoptose ervan te stimuleren. Er kan geen uitspraak worden gedaan over de relevantie van de *in vitro* effecten voor effecten die optreden *in vivo*.

Toxicologische studies

Er zijn geen studies bekend waarin de toxische effecten van icariin zijn onderzocht.

Read across

Er is gekeken of het mogelijk is om een read across toe te passen tussen icariine en andere structureel verwante stoffen. Er zijn echter onvoldoende *in vitro* en *in vivo* gegevens beschikbaar om uitspraken te doen over de *in vivo* humane potentie van icariine ten opzichte van structureel verwante stoffen.

Gezondheidskundige grenswaarde en effectniveau van icariin

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een gezondheidskundige grenswaarde, dat wil zeggen een waarde waarbij naar verwachting geen schadelijke effecten zullen optreden, af te leiden voor icariin. Ook is het niet mogelijk een effectniveau na orale toediening vast te stellen door het ontbreken van relevante studies in de mens waarbij icariin 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 icariin er een lage kans bestaat op schadelijke effecten op de gezondheid. Uit analyse van de structuur van icariin met het computermodel Derek bleek dat deze stof mogelijk genotoxische potentie heeft. Hierdoor is voor icariin 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 icariin is te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogerisicogroepen

Uit de literatuur blijkt dat in de mens icariin grotendeels wordt omzet in icariside II door darmflora, nog voordat het wordt opgenomen. Medicijnen die een effect hebben op deze darmflora (b.v. antibiotica), kunnen daarom indirect de omzetting van icariin in icariside II beïnvloeden. Het is mogelijk dat een verhoogde of verlaagde omzetting van icariin naar icariside II andere gezondheidseffecten oplevert.

Uit de literatuur blijkt dat icariin een verlaging op de bloeddruk en de hartslag kan hebben. Deze effecten kunnen versterkt worden bij gelijktijdige inname van andere stoffen (al dan niet verwant aan icariin) met soortgelijke effecten.

Omdat er geen gericht onderzoek naar de schadelijke effecten van icariin beschikbaar is, is het niet mogelijk om in te schatten welke populaties tot de hoogerisicogroepen behoren.

Conclusies

- Er zijn dierstudies beschikbaar waarin voor icariin gericht naar een aantal farmacologische parameters is gekeken. Hieruit blijkt dat icariin onder andere effecten heeft op de osteogenese, de erectiele functie en de proliferatie en apoptose van tumorcellen. Daarnaast heeft het een ontstekingsremmende werking, neurologische effecten en heeft het effect op het hart- en vaatstelsel (o.a. bloeddrukverlaging). Farmacologische effecten in dieren zijn gerapporteerd bij orale doseringen variërend van 1 tot 200 mg/kg lg.

- Er zijn geen orale toxiciteitsstudies beschikbaar die erop gericht waren mogelijke schadelijke gezondheidseffecten van icariin te onderzoeken.
- Er zijn geen studies in humane vrijwilligers beschikbaar waarin icariin zonder andere stoffen oraal werd toegediend. Op basis van de huidige gegevens is het niet mogelijk om aan te geven vanaf welke dosering icariin farmacologische en/of schadelijke effecten in de mens heeft.
- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidkundige grenswaarde of effectniveau voor icariin worden vastgesteld.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een vergelijking (read across) van icariine met andere structureel verwante stoffen 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 icariin, 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.
- Omdat oraal ingenomen icariin grotendeels wordt omgezet in icariside II door darmflora, hebben medicijnen die een effect hebben op deze darmflora (bijvoorbeeld bepaalde antibiotica) mogelijk indirect invloed op de omzetting van icariin in icariside II. Een verhoging of verlaging van deze omzetting levert mogelijk andere gezondheidseffecten op. Ook kunnen de mogelijke effecten van icariin versterkt worden bij gebruik van andere (al dan niet verwante) stoffen die soortgelijke effecten hebben.
- Omdat er onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn voor icariin, is het niet mogelijk om hoogrisicogroepen te identificeren.

Referenties

BuRO (2018). Informatieblad icariin.

Chen, M., et al., *Effects of icariin on reproductive functions in male rats*. *Molecules*, 2014. 19(7): p. 9502-9514.

Cheng, T., et al., *Comparative Pharmacokinetics Study of Icariin and Icariside II in Rats*. *Molecules*, 2015. 20 (12): p. 21274-21286.

Chi, L., et al., *A natural flavonoid glucoside, icariin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model*. *Mediators Inflamm*, 2014. 2014: 392062.

Hu, Y., et al., *Icariin Attenuates High-cholesterol Diet Induced Atherosclerosis in Rats by Inhibition of Inflammatory Response and p38 MAPK Signaling Pathway*. *Inflammation*, 2016. 39 (1): p. 228-236.

Meng, X., H. Pei, and C. Lan, *Icariin Exerts Protective Effect Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats*. *Cell Biochem Biophys*, 2015. 73 (1): p. 229-235.

Ke, Z., et al., *The Cardioprotective Effect of Icariin on Ischemia-Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart: Potential Involvement of the PI3K-Akt Signaling Pathway*. Cardiovasc Ther, 2015. 33 (3): p. 134-140.

Li, L., et al., *Icariin ameliorates cigarette smoke induced inflammatory responses via suppression of NF-kappaB and modulation of GR in vivo and in vitro*. PLoS One, 2014. 9 (8): e102345.

Li, Y., et al., *In vivo pharmacokinetics comparisons of icariin, emodin and psoralen from gan-kang granules and extracts of herba Epimedii, Nepal dock root, Ficus hirta yahl*. J Ethnopharmacol, 2009. 124 (3): p. 522-529.

Makarova, M.N., et al., *Effect of lipid-based suspension of Epimedium koreanum Nakai extract on sexual behavior in rats*. J Ethnopharmacol, 2007. 114 (3): p. 412-416.

Qian, Z.Q., et al., *Icariin prevents hypertension-induced cardiomyocyte apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway*. Biomed Pharmacother, 2017. 88: p. 823-831.

Shen, R., et al., *A natural flavonoid glucoside icariin inhibits Th1 and Th17 cell differentiation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis*. Int Immunopharmacol, 2015. 24 (2): p. 224-231.

Shindel, A.W., et al., *Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (Epimedium spp.) in vitro and in vivo*. J Sex Med, 2010. 7 (4, Pt 1): p. 1518-1528.

Song, Y.H., et al., *Icariin attenuates cardiac remodelling through down-regulating myocardial apoptosis and matrix metalloproteinase activity in rats with congestive heart failure*. J Pharm Pharmacol, 2011. 63 (4): p. 541-549.

Sun, E., et al., *Metabolite Profiles of Icariin in Rat Feces, Bile and Urine by Ultraperformance Liquid-Chromatography/Quadrupole-Time-of-Flight Mass Spectrometry*. J Chromatogr Sci, 2016. 54 (2): p. 158-164.

Sun, P., et al., *An inhibitor of cathepsin K, icariin suppresses cartilage and bone degradation in mice of collagen-induced arthritis*. Phytomedicine, 2013. 20 (11): p. 975-979.

Wang, Q.S., et al., *Colon targeted oral drug delivery system based on alginate-chitosan microspheres loaded with icariin in the treatment of ulcerative colitis*. Int J Pharm, 2016b. 515 (1-2): p. 176-185.

Wang, Y., et al., *Icariin inhibits atherosclerosis progress in Apoe null mice by downregulating CX3CR1 in macrophage*. Biochem Biophys Res Commun, 2016a. 470 (4): p. 845-850.

Wei, H., et al., *Effect of icariin on bone formation during distraction osteogenesis in the rabbit mandible*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011. 40(4): p. 413-418.

Wei, Y., et al., *Regulation of Th17/Treg function contributes to the attenuation of chronic airway inflammation by icariin in ovalbumin-induced murine asthma model*. Immunobiology, 2015. 220 (6): p. 789-797.

Wu, H., M. Kim, and J. Han, *Icariin Metabolism by Human Intestinal Microflora*. *Molecules*, 2016. 21 (9).

Xiao, H., N. Wignall, and E.S. Brown, *An open-label pilot study of icariin for co-morbid bipolar and alcohol use disorder*. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2016. 42 (2): p. 162-167.

Xiong, D., et al., *Icariin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammatory response mediated by NF-kappaB, PPARalpha and PPARgamma in rats*. *Int Immunopharmacol*, 2016. 30: p. 157-162.

Xu, C.Q., et al., *Icariin attenuates LPS-induced acute inflammatory responses: involvement of PI3K/Akt and NF-kappaB signaling pathway*. *Eur J Pharmacol*, 2010. 642 (1-3): p. 146-153.

Xu, S., et al., *Pharmacokinetics, Tissue Distribution, and Metabolism Study of Icariin in Rat*. *Biomed Res Int*, 2017a. 2017: article ID 4684962.

Xu, Y., et al., *Effect of icariin in combination with daily sildenafil on penile atrophy and erectile dysfunction in a rat model of bilateral cavernous nerves injury*. *Andrology*, 2017b. 5 (3): p. 598-605.

Zeng, L., et al., *Chondroprotective effects and multi-target mechanisms of Icariin in IL-1 beta-induced human SW 1353 chondrosarcoma cells and a rat osteoarthritis model*. *Int Immunopharmacol*, 2014. 18 (1): p. 175-181.

Zhai, M., et al., *Icariin Acts as a Potential Agent for Preventing Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury*. *Cell Biochem Biophys*, 2015. 72 (2): p. 589-597.

Zhang, S.Q., et al., *Icariin, a natural flavonol glycoside, extends healthspan in mice*. *Exp Gerontol*, 2015b. 69: p. 226-235.

Zhang, D.C., et al., *Icariin potentiates the antitumor activity of gemcitabine in gallbladder cancer by suppressing NF-kappaB*. *Acta Pharmacol Sin*, 2013b. 34 (2): p. 301-308.

Zhang, G., L. Qin, and Y. Shi, *Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women: a 24-month randomized, double-blind and placebo-controlled trial*. *J Bone Miner Res*, 2007. 22 (7): p. 1072-1079.

Zhang, W.P., et al., *Icariin attenuates the enhanced prothrombotic state in atherosclerotic rabbits independently of its lipid-lowering effects*. *Planta Med*, 2013a. 79 (9): p. 731-736.

Zhang, Y., et al., *Icariin enhances radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing NF-kappaB activity*. *Cell Biochem Biophys*, 2014. 69(2): p. 303-310.

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 aflatoxine, 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

Stofclassificatie	TTC-waarde in $\mu\text{g}/\text{persoon}^*/\text{dag}$	TTC-waarde in $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 Toxtree³ en de OECD QSAR Toolbox⁴, passen onder meer de Cramer criteria toe. Ook geven ze aan of op basis van de moleculaire structuur de stof potentieel genotoxische eigenschappen heeft.

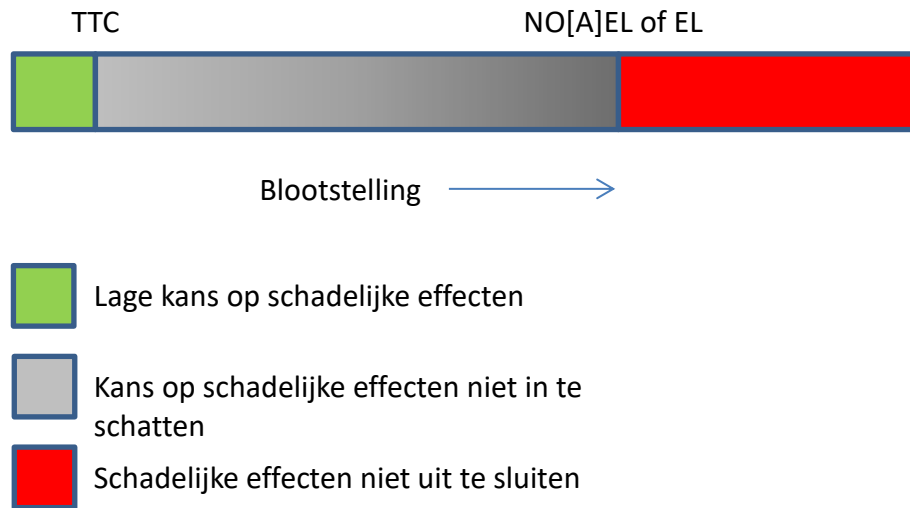
Risicobeoordeling van voedingssupplementen met de TTC benadering.

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 NO[A]EL 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

³ Toxtree: <https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxtree-tool> of <http://toxtree.sourceforge.net/>

⁴ OECD QSAR Toolbox: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>.

(figuur 1) is het echter niet mogelijk om een harde uitspraak te doen over de kans op 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.

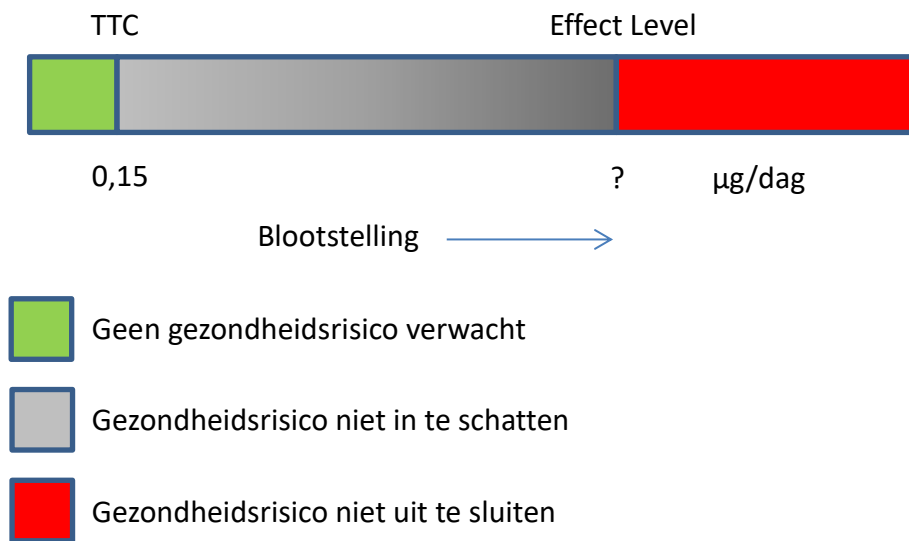


Figuur 1. Inschatting van gezondheidsrisico's voor stoffen waarvoor de toxicologische dataset te beperkt is om een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden.

Het gebruik van het TTC concept voor icariin

Icariin is een farmacologisch actieve stof die voorkomt in extracten van planten behorende tot het geslacht Epimedium. Deze extracten worden met name gebruikt in voedingssupplementen om het libido te verhogen. Alhoewel er veel in vivo en in vitro studies zijn gedaan naar de farmacologische effecten van icariin, zijn er geen gegevens beschikbaar over de toxicologische effecten en is het niet bekend bij welke dosering icariin toxicologische effecten veroorzaakt. Het kan niet worden uitgesloten dat de effecten van icariin schadelijk zijn voor de gebruiker. Er zijn geen studies beschikbaar die aangeven bij welke dosering er geen effecten optreden in kinderen of volwassenen. Icariin behoort niet tot een stofgroep waarvoor de TTC benadering niet van toepassing is en is geen organofosfaat of carbamaat. Een analyse van icariin met het computermodel Derek gaf aan dat deze stof op basis van zijn structuur mogelijk genotoxische eigenschappen heeft. Hierdoor geldt voor icariin een TTC van 0,15 µg/dag. In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met icariin 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 icariin meer gegevens nodig zijn om de mogelijke genotoxiciteit te beoordelen. Daarnaast blijft staan dat het ook onbekend is bij welke dosering andere effecten kunnen optreden.

Figuur 2. Inschatting van gezondheidsrisico's voor icariin.



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.