



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van isopropyloctopamine

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	30-07-2019 (concept) 10-04-2020 (definitief)
Projectnummer:	V/090130

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 isopropyloctopamine.



Conclusies

- Isopropyloctopamine kan als bèta-adrenerge stof effecten op vetverbranding, hartslag en mogelijk bloeddruk veroorzaken. Deze effecten werden waargenomen in *in vitro* studies en in een humane studie na eenmalige intraveneuze toediening van 15 mg isopropyloctopamine. Onderzoeken naar effecten op hart en bloeddruk na orale blootstelling of naar effecten op andere toxicologische eindpunten ontbreken. Van het voedingssupplement Dexaprine waarin isopropyloctopamine is aangetoond, zijn verschillende bijwerkingen na orale inname beschreven in case reports. Gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, irriteerbaarheid, tachycardie (= meer dan 100 hartslagen per minuut), hartkloppingen en zelfs hartstilstand. Het is onduidelijk in welke mate isopropyloctopamine heeft bijgedragen aan het ontstaan van deze bijwerkingen, aangezien ook andere potentieel adrenerge stoffen, zoals synefrine, oxilofrine, yohimbine, cafeïne en theofylline, aanwezig waren in het supplement.
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor isopropyloctopamine worden afgeleid. Het is ook niet mogelijk om een effectniveau na orale toediening te bepalen door het ontbreken van geschikte studies waarbij isopropyloctopamine oraal werd toegediend.
- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) aanpak resulteert in een TTC van 90 µg/dag (Cramer klasse III) voor isopropyloctopamine. 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.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van isopropyloctopamine met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld amfetamine, adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stof.
- Gezien de stimulerende werking op het bèta-adrenerge systeem, dat kan resulteren in een effect op de hartslag 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 isopropyloctopamine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met isopropyloctopamine 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

Isopropyloctopamine (ook wel betaphrine®, isopropyl-norsynefrine, deterenol of deterenolum) is een farmacologisch actieve stof die wordt gebruikt in voedingssupplementen bedoeld voor gewichtsverlies en prestatiebevordering.

Isopropyloctopamine wordt synthetisch vervaardigd vanuit natuurlijke bestanddelen en is chemisch verwant aan octopamine en synefrine.

Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een gezondheidkundige grenswaarde¹ of een effectniveau is af te leiden voor isopropyloctopamine, 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 isopropyloctopamine gebaseerd op het informatieblad over isopropyloctopamine 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 tweetal aanvullende relevante studies geïdentificeerd over effecten en toxiciteit (Lands and Grant, 1952; Pilkington et al., 1966). De vergelijking van isopropyloctopamine met andere structureel verwante stoffen door "read across" wordt in dit document niet behandeld maar na afronding van de beoordelingen van de overige hierboven genoemde stoffen in een apart document beschreven.

Samenvatting van de farmacologische en toxicologische studies van isopropyloctopamine

Er is weinig onderzoek gedaan naar de farmacologische en toxicologische effecten van isopropyloctopamine. Enkele dierstudies / *in vitro* studies en één humane studie in volwassenen beschrijven dat isopropyloctopamine effecten heeft op het sympathische zenuwstelsel door als bèta-adrenerge agonist aan de bèta-adrenerge receptor te binden. Activatie van het sympathische zenuwstelsel via bèta-adrenerge receptoren bereidt het lichaam voor op actie en kan onder andere betrokken zijn bij effecten op het hart en vaatstelsel en vetverbranding (Anderson, 1983; Jarrott and Picken, 1975; Pilkington et al., 1966).

Kinetiek

Er zijn zeer weinig data beschikbaar over de kinetiek van isopropyloctopamine. Het lijkt niet gemetaboliseerd te worden door monoamine oxidase A en B (Mercader et al., 2011), alhoewel dit wel verwacht zou kunnen worden op basis van een vergelijkbare chemische structuur als octopamine. Octopamine wordt wel gemetaboliseerd door monoamine oxidase (Suzuki et al., 1979; Youdim and Finberg, 1991).

Farmacologische studies

Over de farmacologische effecten van alleen isopropyloctopamine in mensen na orale toediening is niets bekend. Wel zijn er in een *in vitro* studie met humaan vetweefsel en in een studie met intraveneuze (IV) toediening effecten beschreven. Na voorbehandeling met de bèta-adrenerge blokker propranolol in een *in vivo* humaan experiment om hartslag en bloeddruk te stabiliseren, werd na een IV dosis van 15 mg isopropyloctopamine (500 µg isopropyloctopamine/min gedurende 30 minuten) een verhoging van de hartslag waargenomen, maar geen effect op de bloeddruk. Tevens werd een verhoging van vrije vetzuren in het plasma waargenomen (Pilkington et al., 1966). Het is onbekend wat de orale dosis is die resulteert in een vergelijkbare concentratie in bloed, maar deze zal vermoedelijk hoger zijn dan 15 mg aangezien een 100% absorptie erg onwaarschijnlijk is. De verhoging van vrije vetzuren/glycerol in het plasma is ook *in vitro* in humaan vetweefsel waargenomen (Mercader et al., 2011; Wenkeova et al., 1975). De verhoging is

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.

een indicatie voor vetverbranding. Er zijn geen studies beschikbaar die aangeven bij welke dosering er geen effecten op de hartslag en vrije vetzuren in het bloed worden waargenomen.

Toxicologische studies

Er zijn geen relevante toxicologische proefdiergegevens. Alleen voor acute toxiciteit zijn LD₅₀-waarden in de muis bekend na intraperitoneale (LD₅₀=370 mg/kg) en intraveneuze toediening (LD₅₀ = 144 mg/kg) van het HCl zout van isopropyloctopamine (Lands and Grant, 1952). De vermoedelijke doodsoorzaak werd niet vermeld.

Ook zijn er geen toxicologische studies van isopropyloctopamine in de mens beschreven. Wel zijn er 26 casussen bekend, waarbij na inname van 0,5-46 tabletten Dexaprine bijwerkingen als misselijkheid/overgeven, overmatige transpiratie, irriteerbaarheid, tachycardie (=meer dan 100 hartslagen per minuut), pijn op de borst, hartkloppingen en zelfs hartstilstand zijn gemeld bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) tussen mei 2012 en oktober 2013. Bij 11 casussen was inname van (minder dan) één tablet voldoende voor het optreden van deze bijwerkingen (Venhuis et al., 2014). De NVWA heeft dit supplement verboden, omdat in de supplementen ook vrij hoge gehalten van de verboden yohimbe alkaloiden aanwezig waren (Bovee et al., 2016). In de supplementen werd een cocktail van potentieel adrenerge stoffen gevonden waaronder synefrine, isopropyloctopamine, yohimbine, cafeïne, en theofylline, die allemaal kunnen bijdragen aan de bijwerkingen (Venhuis et al., 2014). Bovee et al. suggereren dat aanwezigheid van isopropyloctopamine in dexaprine zeker kan hebben bijgedragen aan de bijwerkingen aangezien ze met behulp van kwantitatieve analyse bepaald hebben dat één dosis Dexaprine 40-60 mg isopropyloctopamine bevat wat volgens de auteurs binnen het therapeutisch bereik ligt (Bovee et al., 2016). Het is onduidelijk waar de auteurs dit therapeutisch bereik op baseren.

Read across

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

Gezondheidskundige grenswaarde en effectniveau van isopropyloctopamine

Onderzoeken naar effecten na orale blootstelling of op andere toxicologische eindpunten ontbreken. Op basis van deze beperkte dataset kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor isopropyloctopamine worden vastgesteld. Dit betekent dat bij gebrek aan gegevens het niet mogelijk is om een blootstellingsniveau voor isopropyloctopamine vast te stellen waarbij geen schadelijke effecten op de gezondheid verwacht worden. Ook is het niet mogelijk een effectniveau na een orale dosis vast te stellen door het ontbreken van geschikte studies waarbij isopropyloctopamine zonder andere stoffen oraal werd toegediend.

Het gebruik van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) benadering kan een indicatie geven bij welke blootstellingen aan isopropyloctopamine er een lage kans bestaat op schadelijke effecten op de gezondheid. De computermodellen Toxtree en Derek identificeerden in de chemische structuur geen groepen waarvan verwacht wordt dat ze genotoxiciteit kunnen veroorzaken. Toxtree identificeert isopropyloctopamine als een stof behorend tot Cramer klasse III. Voor isopropyloctopamine geldt daarom de TTC van 90 µg/dag. Bij een blootstelling aan isopropyloctopamine 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 isopropyloctopamine zijn te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogrisicogroepen

Gezien de stimulerende werking op het bèta-adrenerge systeem dat kan resulteren in een effect op de hartslag 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 isopropyloctopamine (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, en zwangere en lacterende vrouwen en mensen met hartklachten. Hierbij geldt dat de doelgroep voor gebruik van supplementen met isopropyloctopamine, namelijk sporters, een groter risico kunnen lopen 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

- Isopropyloctopamine kan als bèta-adrenerge stof effecten op vetverbranding, hartslag en mogelijk bloeddruk veroorzaken. Deze effecten werden waargenomen in *in vitro* studies en in een humane studie na eenmalige intraveneuze toediening van 15 mg isopropyloctopamine. Onderzoeken naar effecten op hart en bloeddruk na orale blootstelling of naar effecten op andere toxicologische eindpunten ontbreken. Van het voedingssupplement Dexaprime waarin isopropyloctopamine is aangetoond, zijn verschillende bijwerkingen na orale inname beschreven in case reports. Gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, irriteerbaarheid, tachycardie (=meer dan 100 hartslagen per minuut), hartkloppingen en zelfs hartstilstand. Het is onduidelijk in welke mate isopropyloctopamine heeft bijgedragen aan het ontstaan van deze bijwerkingen, aangezien ook andere potentieel adrenerge stoffen, zoals synefrine, oxilofrine, yohimbine, cafeïne en theofylline, aanwezig waren in het supplement.
- Op basis van de beschikbare gegevens kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor isopropyloctopamine worden afgeleid. Het is ook niet mogelijk om een effectniveau na orale toediening te bepalen door het ontbreken van geschikte studies waarbij isopropyloctopamine oraal werd toegediend.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van isopropyloctopamine 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 isopropyloctopamine. 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 bèta-adrenerge systeem, dat kan resulteren in een effect op de hartslag 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 isopropyloctopamine vlak voor en tijdens grote inspanning tot een extra risico leiden.

- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met isopropyloctopamine 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

Anderson, W. G., 1983. The sympathomimetic activity of N-isopropyloctopamine in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 225, 553-8.

Bovee, T. F., et al., 2016. Dietary supplement for energy and reduced appetite containing the beta-agonist isopropyloctopamine leads to heart problems and hospitalisations. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 33, 749-59.

BuRO (2018). Informatieblad isopropyloctopamine.

Jarrott, B., Picken, G. M., 1975. Cardiac adenylate cyclase. I. Preparation and characterisation of a subcellular fraction containing catecholamine-sensitive adenylate cyclase. *J Mol Cell Cardiol.* 7, 685-95.

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

Mercader, J., et al., 2011. Isopropyl-norsynephrine is a stronger lipolytic agent in human adipocytes than synephrine and other amines present in *Citrus aurantium*. *J Physiol Biochem.* 67, 443-52.

Pilkington, T. R., et al., 1966. Effect of sympathomimetic compounds with beta-adrenergic effects on plasma free fatty acids in man. *J Lipid Res.* 7, 73-6.

Suzuki, O., et al., 1979. Oxidation of phenylethanolamine and octopamine by type A and type B monoamine oxidase. Effect of substrate concentration. *Biochem Pharmacol.* 28, 2327-32.

Venhuis, B., et al., 2014. A cocktail of synthetic stimulants found in a dietary supplement associated with serious adverse events. *Drug Test Anal.* 6, 578-81.

Wenkeova, J., et al., 1975. Adrenergic lipolysis in human adipose tissue in vitro. *Eur J Pharmacol.* 30, 49-55.

Youdim, M. B., Finberg, J. P., 1991. New directions in monoamine oxidase A and B selective inhibitors and substrates. *Biochem Pharmacol.* 41, 155-62.

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 van 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 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.

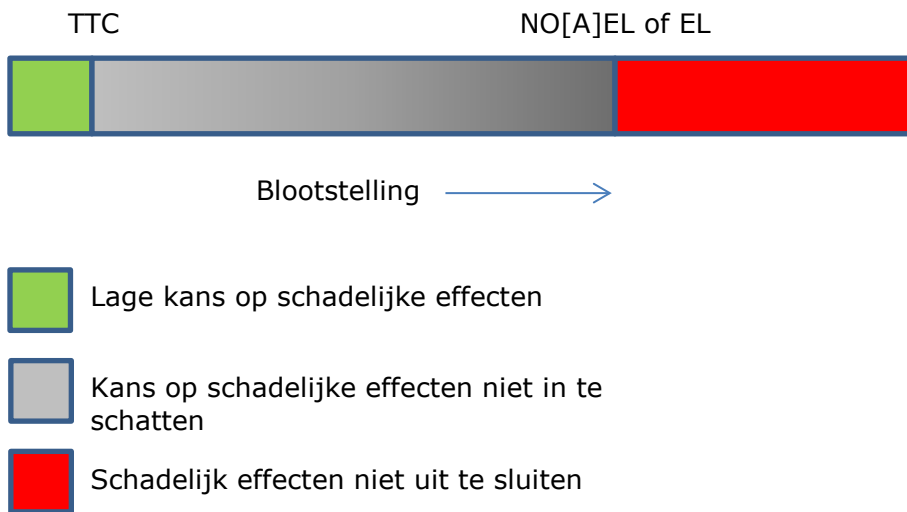
Risicobeoordeling van voedingssupplementen met de TTC benadering.

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.

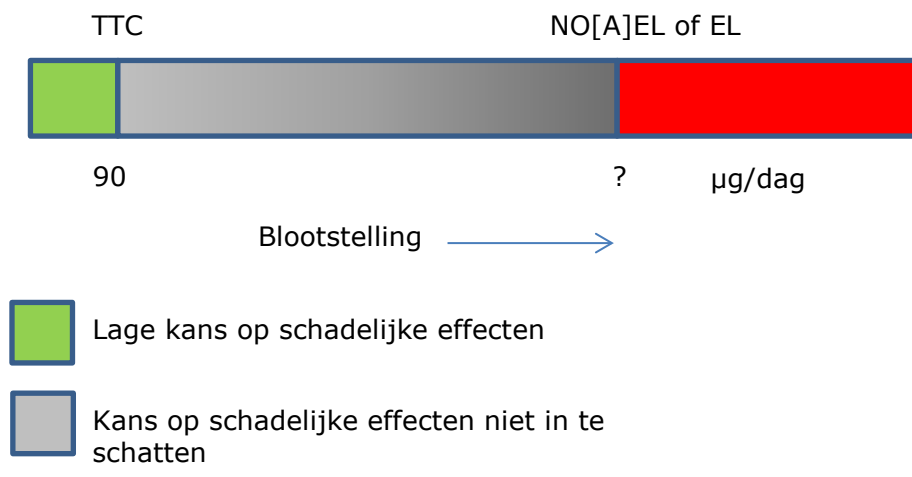


Figuur 1. Inschatting van gezondheidsrisico's voor stoffen waarvoor de toxicologische dataset te beperkt is om een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden

Het gebruik van het TTC concept voor isopropyloctopamine

Isopropyloctopamine 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 isopropyloctopamine beschikbaar. Het kan niet worden uitgesloten dat de effecten op hartfunctie schadelijk zijn voor de gebruiker. Er zijn geen studies beschikbaar die aangeven bij welke orale dosering er geen effecten op het hart optreden in kinderen of volwassenen. Het is niet bekend bij welke doseringen isopropyloctopamine (andere farmacologische of toxicologische) effecten veroorzaakt.

Isopropyloctopamine 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 isopropyloctopamine als een stof behorend tot Cramer klasse III. Voor isopropyloctopamine geldt daarom de TTC van 90 µg/dag. In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met isopropyloctopamine 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. Daarnaast blijft staan dat het ook onbekend is bij welke orale 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 isopropylotopamine

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.