



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van methylsynefrine

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	11-04-2018
Datum risicobeoordeling:	21-12-2018 (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, 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 gezondheidkundige 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 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 methylsynefrine.

Conclusies

- Methylsynefrine veroorzaakt effecten op de hartfunctie en de bloeddruk. Deze effecten werden waargenomen na een eenmalige dosering en herhaalde



toedieningen gedurende twee of vier weken. Onderzoeken naar effecten op hart en bloeddruk na langdurige blootstelling of naar effecten op andere toxicologische eindpunten ontbreken.

- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor methylsynefrine worden vastgesteld.
- In humane studies zijn geen doseringen gerapporteerd waarbij geen effecten werden waargenomen. Het is daarom niet mogelijk om een blootstellingsniveau voor methylsynefrine vast te stellen waarbij geen schadelijke effecten op de gezondheid verwacht worden. De laagste dosering waarbij effecten werden gezien in de mens was 20 mg (eenmalige dosering) in kinderen en 32 mg per dag in volwassenen. Dit was een studie waarin een beperkt aantal parameters is onderzocht. Deze doseringen kunnen beschouwd worden als effectniveaus¹. Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan deze effectniveaus kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan of dezelfde of andere effecten bij lagere doseringen dan de hierboven genoemde effectniveaus kunnen optreden kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijk effecten op de gezondheid kunnen optreden.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van methylsynefrine met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld synefrine, amfetamine en adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stoffen.
- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) aanpak resulteert in een TTC van 90 µg/dag voor methylsynefrine. Bij een blootstelling aan methylsynefrine lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen vanaf welke blootstelling tussen de TTC (90 µg/dag) en het effectniveau (32 mg/dag ofwel 32000 µg/dag) er gezondheidsrisico's te verwachten zijn in volwassenen.
- Gezien de overeenkomsten tussen de moleculaire structuren en effecten van methylsynefrine en synefrine op adrenerge receptoren, hartfunctie en bloeddruk is het te verwachten dat net als bij synefrine, de schadelijke effecten van methylsynefrine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer deze stof in combinatie wordt gebruikt met andere stoffen zoals synefrine, octopamine, yohimbine, cafeïne, of 1,3-dimethylhexylamine. Daarnaast kunnen er interacties optreden tussen synefrine en monoamino-oxidase remmers of medicijnen die omgezet worden door cytochroom P450 3A4.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met methylsynefrine 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

¹ 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.



kinderen, zwangere en lacterende vrouwen, sporters en mensen met overgewicht.

Inleiding

Methylsynefrine is een farmacologisch actieve stof die net als synefrine wordt gebruikt in voedingssupplementen bedoeld voor gewichtsverlies en prestatiebevordering. Het RIVM heeft op verzoek van BuRO gekeken of een gezondheidskundige grenswaarde² of een effectniveau is af te leiden voor methylsynefrine, waarbij onderzocht moet worden of er gevoelige groepen zijn die extra aandacht behoeven en of het mogelijk is om gebruik te maken van "read across" naar gegevens van structureel verwante stoffen.

Voor de beantwoording van de vraag of een grenswaarde of een effectniveau voor methylsynefrine is af te leiden is uitgegaan van het informatieblad voor methylsynefrine (BuRO, 2018a) dat door BuRO is opgesteld. Tevens is de informatie uit het RIVM rapport over synefrine (RIVM, 2018a), het BuRO advies over synefrine (BuRO, 2018b) en de Front Office beoordeling van synefrine, cafeïne, DMHA (octrodrine) en yohimbine in voedingssupplementen (RIVM, 2018b) beoordeeld op de mogelijkheid tot "read across" van synefrine naar methylsynefrine.

Aanpak

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

Samenvatting van de farmacologische en toxicologische studies van methylsynefrine

Methylsynefrine activeert alfa- en beta-adrenerge receptoren. Er zijn geen relevante studies in proefdieren met methylsynefrine beschikbaar. De beschikbare humane studies met methylsynefrine beperken zich tot de effecten van deze stof op de bloeddruk en de hartfunctie. Deze studies zijn uitgevoerd in gezonde vrijwilligers of in patiënten met orthostatische hypotensie (plotselinge bloeddrukdaling die optreedt bij opstaan). Methylsynefrine bleek zowel in gezonde vrijwilligers als in patiënten een bloeddrukverhogend effect te hebben. Ook werd een verhoogde output, slagvolume en systolische ejectiesnelheid van het hart waargenomen. De effecten werden waargenomen na een eenmalige dosering en herhaalde toedieningen gedurende twee of vier weken. De laagste dosering waarbij effecten werden gezien was 20 mg (eenmalige dosering) in kinderen (8-14 jaar, gemiddeld lichaamsgewicht 40 kg

² Een gezondheidskundige grenswaarde geeft de hoeveelheid van een chemische stof aan waaraan een persoon kan worden blootgesteld zonder enig significant gezondheidsrisico. Er zijn verschillende gezondheidskundige grenswaarden, bijvoorbeeld voor blootstelling via de orale of inhalatieroute of voor eenmalige of levenslange blootstelling. Voor orale blootstelling wordt de gezondheidskundige grenswaarde meestal uitgedrukt in milligram/kilogram lichaamsgewicht/dag.

(range 31-76 kg)) en 32 mg per dag in volwassenen. Er zijn geen studies beschikbaar die aangeven bij welke dosering er geen effecten op hart en bloeddruk optreden in kinderen of volwassenen.

Read across met synefrine en andere structureel verwante stoffen

Methylsynefrine heeft een moleculaire structuur die nauw verwant is aan synefrine. Synefrine veroorzaakt vergelijkbare effecten op de hartfunctie en bloeddruk als methylsynefrine. Zowel methylsynefrine als synefrine activeren alfa- en beta-adrenerge receptoren. Gezien deze overeenkomsten is het aannemelijk dat methylsynefrine en synefrine hun effecten via hetzelfde werkingsmechanisme uitoefenen. De conclusies van RIVM (2018a,b) en BuRO (2018b) aangaande de hoogrisicogroepen voor synefrineblootstelling en de interacties van synefrine met andere chemische stoffen zijn daarom ook relevant voor methylsynefrine. Hoewel de stoffen structureel erg op elkaar lijken en kwalitatief dezelfde effecten lijken te hebben is niet vast te stellen of methylsynefrine meer of minder potent is dan synefrine in het veroorzaken van effecten op hartfunctie en bloeddruk omdat dosis-respons studies en een "No-Observed[-Adverse]-Effect-Level" ontbreken.

Synefrine wordt medicinaal toegepast als sympathicomimeticum. In de wetenschappelijke literatuur is een aantal gevallen beschreven van ernstige effecten die werden geassocieerd met de inname van preparaten die synefrine bevatten. Schadelijke effecten van synefrine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer deze stoffen in combinatie worden gebruikt met andere stoffen zoals octopamine, yohimbine, cafeïne, of 1,3-dimethylhexylamine (DMHA) (BuRO, 2018b; RIVM, 2018a,b).

Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel synefrine 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. Hierbij geldt dat de doelgroep van supplementen met synefrine, namelijk sporters, een groter risico loopt omdat de effecten op het hart- en vaatstelsel versterkt kunnen worden bij grote lichamelijke inspanning. Ook mensen met overgewicht zijn gevoeliger voor de schadelijke effecten van deze supplementen omdat ze een groter risico lopen op hart- en vaatziekten. Daarnaast kunnen er interacties optreden tussen synefrine en monoamino-oxidase remmers of medicijnen die omgezet worden door cytochroom P450 3A4 (BuRO, 2018b, RIVM, 2018a,b).

Aangezien de toxicologische database voor synefrine beperkt is, concludeerde RIVM (2018a) dat er geen gezondheidkundige grenswaarde voor synefrine kan worden afgeleid. BuRO (2018b) concludeerde dat verschillende onderzoeken bij de mens met eenmalige doses *p*-synefrine uit *Citrus aurantium*-extracten tot en met 27 mg/dag niet leidden tot nadelige gezondheidseffecten. BuRO adviseerde de Minister van VWS om de maximale inname van *p*-synefrine uit kruidenpreparaten op 27 mg *p*-synefrine per dag te stellen.

Er is tevens gekeken of het mogelijk is om naast deze kwalitatieve read across met synefrine ook een kwantitatieve read across toe te passen tussen methylsynefrine 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 methylsynefrine ten opzichte van amfetamine en ten opzichte van adrenaline, de natuurlijke ligand van de adrenerge receptoren.

Gezondheidkundige grenswaarde en effectniveau van methylsynefrine

Er zijn effecten van methylsynefrine op bloeddruk en hartfunctie gerapporteerd na eenmalige toediening of behandeling gedurende twee of vier weken. Onderzoeken naar effecten na langdurige blootstelling of op andere toxicologische eindpunten ontbreken. Op basis van deze beperkte dataset kan geen gezondheidskundige grenswaarde voor methylsynefrine worden vastgesteld. Dit betekent dat bij gebrek aan gegevens het niet mogelijk is om een blootstellingsniveau voor methylsynefrine vast te stellen waarbij geen schadelijke effecten op de gezondheid verwacht worden.

Effecten op het hart en de bloeddruk werden al gezien bij dagelijkse orale blootstelling gedurende enige weken aan een dosering van 32 mg per dag in volwassenen en bij een eenmalige orale blootstelling aan 20 mg in kinderen. Deze doseringen kunnen als effectniveaus¹ beschouwd worden. Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan deze effectniveaus kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan of dezelfde of andere effecten bij lagere doseringen dan de hierboven genoemde effectniveaus kunnen optreden kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijk effecten op de gezondheid kunnen optreden.

Het gebruik van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) benadering kan een indicatie geven bij welke blootstellingen aan methylsynefrine er geen schadelijke effecten op de gezondheid te verwachten zijn. Uit analyse van methylsynefrine met de computermodellen Toxtree en Derek bleek dat deze stof in Cramer Klasse III moet worden ingedeeld met een bijbehorende TTC van 90 µg/dag. Deze ligt ongeveer een factor 350 onder het effectniveau van 32 mg/dag. Bij een blootstelling aan methylsynefrine lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen vanaf welke blootstelling tussen de TTC (90 µg/dag) en het effect level (32 mg/dag ofwel 32000 µg/dag) er gezondheidsrisico's te verwachten zijn in volwassenen. Achtergrondinformatie over de TTC benadering en details over de toepassing van de TTC benadering voor methylsynefrine is te vinden in bijlage 1.

Interacties en hoogrisicogroepen

Gezien de overeenkomsten tussen de moleculaire structuren en effecten van methylsynefrine en synefrine op adrenerge receptoren, hartfunctie en bloeddruk is het te verwachten dat net als bij synefrine, de schadelijke effecten van methylsynefrine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer deze stof in combinatie wordt gebruikt met andere stoffen zoals synefrine, octopamine, yohimbine, cafeïne, of 1,3-dimethylhexylamine. Daarnaast kunnen er interacties optreden tussen synefrine en monoamino-oxidase remmers of medicijnen die omgezet worden door cytochroom P450 3A4 (BuRO, 2018b, RIVM, 2018a,b).

Ook is te verwachten dat, net als bij synefrine, tot de hoogrisicogroepen personen behoren die bewust veel synefrine 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. Hierbij geldt dat de doelgroep van supplementen met synefrine, namelijk sporters, een groter risico loopt omdat de effecten op het hart- en vaatstelsel versterkt kunnen worden bij grote lichamelijke inspanning. Ook mensen met overgewicht zijn gevoeliger voor de schadelijke effecten van deze supplementen omdat ze een groter risico lopen op hart- en vaatziekten (BuRO, 2018b, RIVM, 2018a,b).

Conclusies

- Methylsynefrine veroorzaakt effecten op de hartfunctie en de bloeddruk. Deze effecten werden waargenomen na een eenmalige dosering en herhaalde toedieningen gedurende twee of vier weken. Onderzoeken naar effecten op hart en bloeddruk na langdurige blootstelling of naar effecten op andere toxicologische eindpunten ontbreken.
- Op basis van de beperkte dataset kan geen gezondheidkundige grenswaarde voor methylsynefrine worden vastgesteld.
- In humane studies zijn geen doseringen gerapporteerd waarbij geen effecten werden waargenomen. Het is daarom niet mogelijk om een blootstellingsniveau voor methylsynefrine vast te stellen waarbij geen schadelijke effecten op de gezondheid verwacht worden. De laagste dosering waarbij effecten werden gezien in de mens was 20 mg (eenmalige dosering) in kinderen en 32 mg per dag in volwassenen. Dit was een studie waarin een beperkt aantal parameters is onderzocht. Deze doseringen kunnen beschouwd worden als effectniveaus³. Bij blootstelling aan doseringen gelijk aan of hoger dan deze effectniveaus kunnen schadelijke gezondheidseffecten niet worden uitgesloten. Aangezien er geen onderzoek is gedaan of dezelfde of andere effecten bij lagere doseringen dan de hierboven genoemde effectniveaus kunnen optreden kan geen conclusie getrokken worden vanaf welke dosering er schadelijk effecten op de gezondheid kunnen optreden.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om door middel van een kwantitatieve vergelijking (read across) van methylsynefrine met andere structureel verwante stoffen (bijvoorbeeld synefrine, amfetamine en adrenaline) een inschatting te maken van de potentie van deze stoffen.
- Toepassing van de 'threshold of toxicological concern' (TTC) aanpak resulteert in een TTC van 90 µg/dag voor methylsynefrine. Bij een blootstelling aan methylsynefrine lager dan 90 µg/dag is er een lage kans op schadelijke effecten. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen vanaf welke blootstelling tussen de TTC (90 µg/dag) en het effectniveau (32 mg/dag ofwel 32000 µg/dag) er gezondheidsrisico's te verwachten zijn in volwassenen.
- Gezien de overeenkomsten tussen de moleculaire structuren en effecten van methylsynefrine en synefrine op adrenerge receptoren, hartfunctie en bloeddruk is het te verwachten dat net als bij synefrine, de schadelijke effecten van methylsynefrine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer deze stof in combinatie wordt gebruikt met andere stoffen zoals synefrine, octopamine, yohimbine, cafeïne, of 1,3-dimethylhexylamine. Daarnaast kunnen er interacties optreden tussen synefrine en monoamino-oxidase remmers of medicijnen die omgezet worden door cytochroom P450 3A4.
- Tot de hoogrisicogroepen behoren personen die bewust veel supplementen met methylsynefrine 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.

³ 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.

Referenties

BuRO (2018a). Informatieblad methylsynefrine.

BuRO (2018b). Advies over een maximale inname van synefrine uit kruidenpreparaten. 27 februari 2018.

RIVM (2018a). Risk assessment of synephrine. RIVM report No. 2017-0069. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/publicaties/risk-assessment-of-synephrine>.

RIVM (2018b). Front Office Voedsel-en Productveiligheid. Beoordeling van synefrine, cafeïne, DMHA (octrodrine) en yohimbine in voedingssupplementen. 04-06-2018.

Bijlage 1 Risicobeoordeling van voedingssupplementen en TTC-benadering

Threshold of toxicological concern

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Computermodellen voor indeling in TTC klassen.

Er zijn computermodellen als hulpmiddel ontwikkeld om stoffen in de verschillende TTC-klassen in te delen. Voordat deze modellen gebruikt mogen worden moet eerst uitgesloten worden dat de stof een neurotoxische carbamaat of organofosfaat is, en bepaald worden of deze tot een stofgroep behoort waarvoor de TTC-benadering niet gebruikt mag worden. Deze modellen, zoals 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.

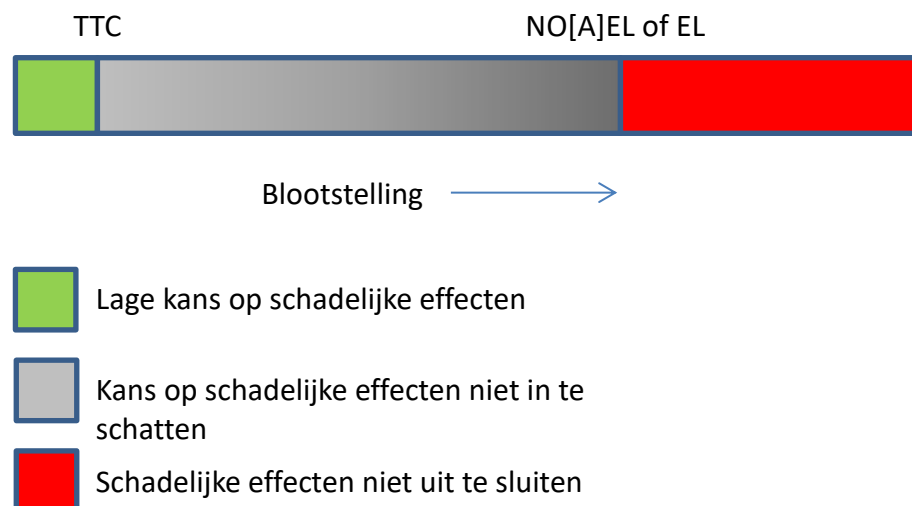
Risicobeoordeling van voedingssupplementen met de TTC benadering.

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

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>.

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 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.

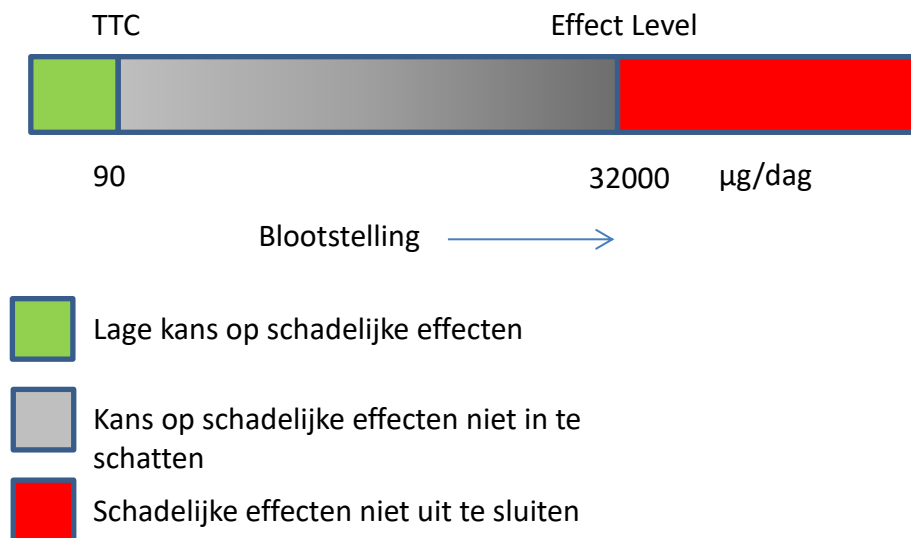
Het gebruik van het TTC concept voor methylsynefrine

Methylsynefrine 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 methylsynefrine beschikbaar. Methylsynefrine veroorzaakt effecten op de hartfunctie en de bloeddruk na eenmalige of herhaalde blootstelling gedurende 2-4 weken. De laagste dosering waarbij effecten werden gezien was 20 mg (eenmalig) in kinderen (8-14 jaar, lichaamsgewichtsrage 31-76 kg, overeenkomend met 0,3-0,5 mg/kg lg/dag), en 32 mg per dag in volwassenen (overeenkomend met 0,5 mg/kg lg/dag, uitgaande van een lichaamsgewicht van 60 kg). Het kan niet worden uitgesloten dat de effecten op hartfunctie en bloeddruk schadelijk kunnen 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 of, en bij welke doseringen, methylsynefrine andere farmacologische of toxicologische effecten veroorzaakt. Methylsynefrine 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. Voor methylsynefrine geldt daarom de TTC van 90 µg/dag voor stoffen in Cramer Klasse III. Deze ligt ongeveer een factor 350 onder het effectniveau van 32 mg/dag.

In deze beoordeling wordt aangenomen dat voedingssupplementen met methylsynefrine 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 aan 32.000 µg/dag (=effect level) een gezondheidsrisico niet kan worden uitgesloten. Bij een blootstelling aan methylsynefrine lager dan 90 µg/dag (=TTC) is er een lage kans op schadelijke effecten.

Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de kans op schadelijke effecten voor volwassenen bij een blootstelling tussen de TTC (90 µg/dag) en het effect level (32000 µg/kg lg/dag) (figuur 2).

Figuur 2. Inschatting van gezondheidsrisico's voor methylsynefrine.



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.