



> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

## Aan de directeur VGP van het Ministerie van VWS

Drs. C.G.A. (Charles) Wijnker  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

## Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

### Advies over een maximale inname van synefrine uit kruidenpreparaten

#### Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Catharijnesingel 59  
3511 GG Utrecht  
Postbus 43006  
3540 AA Utrecht  
www.nvwa.nl

#### Contactpersoon

T 088 223 33 33  
risicobeoordeling@vwa.nl

#### Onze referentie

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

#### Datum

27 februari 2018

#### Aanleiding

Via het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten kan het gebruik van bepaalde kruiden of preparaten die kunnen leiden tot gezondheidsrisico's in Nederland worden verboden. Er wordt gewerkt aan een herziening van dit Warenwetbesluit. Eén van de stoffen die het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in het Warenwetbesluit mogelijk wil laten opnemen, is synefrine.

Op 20 januari 2017 heeft de directeur Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie (VGP) van VWS bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) verzocht te adviseren over een te hanteren limiet voor de veilige inname van synefrine uit kruidenpreparaten. De volgende vragen werden gesteld.

1. Verzoek om bij het opstellen van het advies ook te kijken naar de eventueel gehanteerde normen in de Geneesmiddelenwet.
2. Zijn er eisen ten aanzien van de etikettering van kruidenpreparaten met synefrine?
3. Welke vormen van synefrine zijn er en is het nodig om per vorm een aparte limiet te hanteren? Zo ja, welke limieten zouden hiervoor kunnen gelden?

#### Aanpak

Bij het opstellen van het advies is gebruik gemaakt van rapporten van RIVM over synefrine. Daarnaast is door BuRO een literatuuronderzoek uitgevoerd (onder andere via PubMed met als zoektermen 'synephrine' en 'synephrine and safety').

#### Bevindingen

- Synefrine komt voor in drie positionele isomeren (*para*-, *meta*- en *ortho*-synefrine). De hoogste concentraties *p*-synefrine komen voor in *Citrus aurantium* (bittersinaasappel). *m*-Synefrine komt niet voor in citrusvruchten; het wordt toegepast in geneesmiddelen. *o*-Synefrine komt niet voor in de natuur en wordt niet toegepast in voedings- of geneesmiddelen. Er zijn geen geneesmiddelen met *p*-synefrine geregistreerd in Nederland.
- Schadelijke effecten van synefrine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer het wordt gebruikt in combinatie met bepaalde geneesmiddelen of andere stoffen zoals cafeïne.
- In de wetenschappelijke literatuur is een aantal gevallen beschreven van ernstige effecten die werden geassocieerd met de inname van preparaten die

- synefrine bevatten. In de meeste gevallen ging het om preparaten van synefrine, cafeïne en andere stoffen.
- In de traditionele Chinese geneeskunde worden *Citrus*-soorten voorgeschreven met een geschatte, totale dagelijkse dosis tot 22,5 mg synefrine. De gemiddelde inname in Duitsland en Frankrijk van synefrine uit voedingsmiddelen was 6-7 mg/dag, oplopend tot 20-26 mg/dag. Voor Nederland zijn geen innameschattingen uitgevoerd.
  - Volgens de Qualified Presumption of Safety (QPS)-aanpak van EFSA is de inname van synefrine als veilig te beschouwen mits deze niet de inname uit voedingsmiddelen overschrijdt. Echter als synefrine wordt geïsoleerd en/of geconcentreerd in een voedingssupplement kan dit na inname leiden tot farmacologische of fysiologische effecten.
  - Een eenduidig causaal verband tussen de inname van bittersinaasappelextracten of synefrine en nadelige cardiovasculaire of andere effecten is lastig vast te stellen op basis van de literatuur. Uit het beperkt aantal onderzoeken met eenmalige doses *p*-synefrine uit *Citrus aurantium*-extracten kan worden afgeleid dat een inname van 27 mg niet zal leiden tot nadelige gezondheidseffecten. Er is weinig bekend over een langdurige inname van *p*-synefrine maar er zijn geen aanwijzingen dat een andere maximale waarde moet gelden. Er zijn wel aanwijzingen dat effecten kunnen optreden bij een lagere dosis *p*-synefrine wanneer het gelijktijdig wordt ingenomen met cafeïne.
  - 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 en mensen die sympathicomimetica, monoamino-oxidaseremmers of medicijnen voor hun bloeddruk of schildklier gebruiken.
  - De zuiverheid van de onderzochte extracten kan mogelijk een rol spelen bij het optreden van gezondheidseffecten. De wijze waarop extracten worden verkregen is meestal niet gestandaardiseerd en niet duidelijk beschreven; vaak is niet bekend welke andere stoffen met een mogelijk fysiologisch effect in een extract aanwezig zijn.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

### **Beantwoording van de vragen**

1. *Verzoek om bij het opstellen van het advies ook te kijken naar de eventueel gehanteerde normen in de Nederlandse geneesmiddelenwet.*  
De farmacologische potentie van *m*-synefrine is hoger dan van *p*-synefrine. Er zijn geen geneesmiddelen met *p*-synefrine geregistreerd in Nederland, wel met *m*-synefrine. Geneesmiddelen die in Zwitserland en Duitsland op de markt waren voor de behandeling van hypotensie hadden een dosering voor volwassenen van ongeveer 400 mg *p*-synefrine per dag.
2. *Zijn er eisen ten aanzien van de etikettering van kruidenpreparaten met synefrine?*  
Er zijn momenteel geen aanvullende eisen ten aanzien van de etikettering van kruidenpreparaten met synefrine. Voor een advies van BuRO over etikettering, zie hieronder.
3. *Welke vormen van synefrine zijn er en is het nodig om per vorm een aparte limiet te hanteren? Zo ja, welke limieten zouden hiervoor kunnen gelden?*  
Er zijn drie isomeren (*para*-, *meta*- en *ortho*-synefrine met elk twee optische isomeren (- of +). *p*-Synefrine, in de (-)-vorm, komt voor in *Citrus aurantium* (bittersinaasappel), *m*-synefrine wordt toegepast in geneesmiddelen en *o*-synefrine komt niet voor in de natuur en wordt niet toegepast in voedings- of geneesmiddelen. De limieten voor *m*- en *o*-synefrine in kruidenpreparaten zouden op nul moeten worden gesteld. Voor *p*-synefrine zou voor volwassenen een hoeveelheid van 27 mg per dag als limiet moeten worden gehanteerd en

voor kinderen, zwangere en lacterende vrouwen en mensen die bepaalde medicijnen gebruiken (met name voor hypertensie en andere hart- en vaatziekten) is het uit voorzorg af te raden om preparaten die *p*-synefrine bevatten, in te nemen.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

### **Advies**

#### Aan de Minister van VWS

- Stel de maximale inname van *p*-synefrine uit kruidenpreparaten op 27 mg *p*-synefrine per dag.
- Verbied het toevoegen van *m*- en *o*-synefrine aan voedingsmiddelen.
- Laat synefrine via de artikel 8-procedure van de EU-verrijningsverordening (Verordening (EG) nr. 1925/2006) opnemen in deel B of deel C van bijlage III.
- Zorg dat op het etiket van een kruidenpreparaat met synefrine verplicht wordt opgenomen:
  - Inname in combinatie met cafeïne of andere stoffen met cardiovasculaire effecten wordt afgeraden.
  - Dit preparaat is niet geschikt voor kinderen, zwangere en lacterende vrouwen en mensen die bepaalde medicijnen gebruiken, met name voor hypertensie, hart- en vaatziekten.
  - Het gebruik van dit preparaten kan tijdens fysieke activiteit de bloeddruk(tolerantie) veranderen en zo het acute cardiovasculaire risico verhogen.
- Initieer, in overleg met het RIVM en het Voedingscentrum, voorlichting over de risico's van synefrine houdende preparaten gericht op bodybuilders, sporters en mensen die willen afslanken.

*Hoogachtend,*

*Prof. dr. Antoon Opperhuizen*

*Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek*

## ONDERBOUWING

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

### Inleiding

Het kruid efedra, of de werkzame stof efedrine, mag sinds april 2004 niet meer aanwezig zijn in kruidenpreparaten vanwege mogelijke schadelijke effecten op de volksgezondheid (verhoogde kans op hoge bloeddruk, beroerte, hartinfarct en psychosen). Efedrine werd vooral verwerkt in afslank- en sportpreparaten vanwege vermeende effecten van een verminderd hongergevoel en verhoogde vetverbranding. Synefrine en efedrine hebben een vergelijkbare structuur.

Datum

27 februari 2018

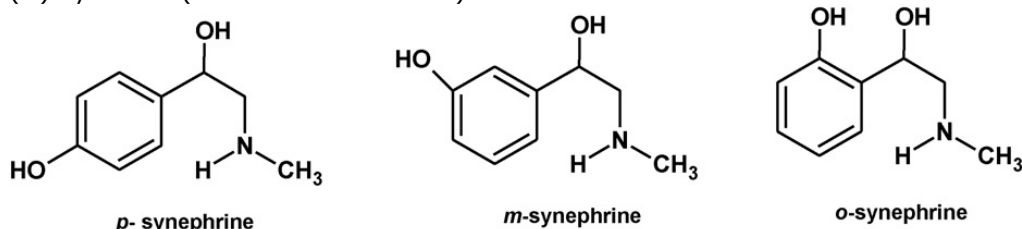
Onze referentie

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

Tijdens het Regulier Overleg Warenwet van 23 maart 2012 is een voorstel besproken voor wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Voorgesteld werd om (extracten van) *Citrus aurantium* (bittersinaasappel) uit te sluiten van gebruik in kruidenpreparaten. Naar aanleiding van de ter vergadering geuite bedenkingen hebben verschillende partijen documentatie aangeleverd om aan te tonen dat er geen noodzaak is de kruidenpreparaten die worden genoemd in de conceptwijziging, te verbieden. Met betrekking tot synefrine is informatie ontvangen van NPN, Zhong, NVF en NWP<sup>1</sup>. NWP stelde bijvoorbeeld dat een groot deel van de kruiden in de dagelijkse voeding voorkomt. En "dat men niet kan concluderen dat kruiden die giftige inhoudsstoffen bevatten per definitie tot schadelijke effecten voor de volksgezondheid leiden. Dosis, dosering, bereiding en gebruik zijn hier de belangrijke factoren." VWS heeft RIVM verzocht de documenten te bestuderen. RIVM gaf aan dat er geen gezondheidkundige grenswaarde voor synefrine kon worden afgeleid en dat de aangeleverde informatie geen nieuwe toxicologische gegevens bevatte (Jeurissen 2013).

### Chemische structuur van synefrine

Er zijn zes isomeren bekend van synefrine: *para*, *meta* en *ortho* positionele isomeren (afhankelijk van de plaatsing van de OH-groep, zie figuur 1) en twee optische isomeren voor elk van deze vormen<sup>2</sup>. Synefrine heeft twee enantiomeren (optische isomeren): de l-vorm of (-)-synefrine die voorkomt in bittersinaasappel en andere citrusvruchten en de d-vorm of (+)-synefrine, dat niet voorkomt in de natuur. Natuurlijk *p*-synefrine komt voornamelijk voor in de l- of R(-)-vorm terwijl synthetisch *p*-synefrine een racemisch mengsel is van de l- en d-vormen (Stohs en Preuss 2012). De natuurlijke l-vorm van *p*-synefrine wordt gesynthetiseerd uit de l-vorm van het aminozuur tyrosine. Tijdens het synthetiseren van synefrine uit tyrosine ontstaat eerst octopamine dat vervolgens wordt omgezet in synefrine. De biologische (farmacologische) activiteit van (-)-synefrine was ongeveer twee keer zo hoog als dat van het racemisch mengsel (±)-synefrine (Stohs en Preuss 2012).



Figuur 1. Structuurformules van verschillende vormen van synefrine.

<sup>1</sup> NPN (Natuur- & gezondheidsProducten Nederland), Zhong (Nederlandse Vereniging voor Traditionele Chinese Geneeskunde) met contra-expertise van Phyto-GeniX, NVF (Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie) en NWP (Nederlandse Werkgroep van Praktizijns in de natuurlijke geneeskunst).

<sup>2</sup> De benaming van de optische isomeren kan gebaseerd zijn op het effect op gepolariseerd licht (de 'draairichting') of op de structuur. Mogelijkheden zijn: + en - rechts- en linksdraaiende invloed op gepolariseerd licht), d en l, D en L (*Dextro* (rechts) en *Laevo* (links)). EFSA hanteert de benaming (-)-synefrine.

## Geneesmiddelenwet

De geneesmiddelenregelgeving heeft 'voorrang' op andere wetten: wanneer een product voldoet aan de definitie van een geneesmiddel geldt in ieder geval de Geneesmiddelenwet (Richtlijn 2001/83/EG). In deze Richtlijn is een geneesmiddel gedefinieerd als a) elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens; of b) elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen. Geneesmiddelen zijn geen levensmiddelen (Verordening (EG) nr. 178/2002). Dit betekent dat eerst moet worden vastgesteld of een product een geneesmiddel is. De Geneesmiddelenwet kent een aparte regeling voor zogeheten 'traditionele' kruidengeneesmiddelen. Dit zijn geneesmiddelen met als werkzaam bestanddeel een (bewerkte) kruidensubstantie en die aan de volgende voorwaarden voldoen:

- ze zijn al dertig jaar in de handel waarvan tenminste vijftien jaar in de Europese Unie;
- ze zijn bestemd voor zelfzorg (geen tussenkomst van arts of apotheker); en
- ze zijn bestemd voor oraal of uitwendig gebruik.

Richtlijn 2004/24/EG regelt dat traditionele kruidengeneesmiddelen een vereenvoudigde registratieprocedure kunnen doorlopen. Dit roept de vraag op naar de status van producten die niet als geneesmiddel zijn geregistreerd, maar wel dezelfde werkzame stof bevatten. In de systematiek van de Geneesmiddelenwet moeten ook deze producten in principe als geneesmiddel naar werking worden aangemerkt en dienen ze naar de regels van die wet te worden behandeld (Brief Klink aan TK GMT/MVG 2867350 dd. 14 augustus 2008 over afbakening geneesmiddel – kruidenmiddel). Twijfelgevallen worden besproken in de Adviesgroep Statusbepaling (voorheen Werkgroep Statusbepaling) waarin IGZ, CBG, CCMO en NVWA zitting hebben. De Adviesgroep Statusbepaling adviseerde in 2012 en 2013 dat synefrine een voedingsmiddel is en geen geneesmiddel. Dit omdat "synefrine weliswaar een farmacologisch effect induceert maar er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van alleen synefrine. Echter is op basis van de beschikbare gegevens geen veilige dosis vast te stellen. Producten die synefrine bevatten, kunnen dus niet als geneesmiddel aangemerkt worden maar dienen beschouwd te worden als waar." Dit betekent dat de Warenwet en de Algemene Levensmiddelenverordening (Verordening (EG) nr. 178/2002) van toepassing zijn voor levensmiddelen die synefrine bevatten.

## Wetgeving kruidenpreparaten

Verordening (EG) nr. 1925/2006 regelt het toevoegen van vitamines, mineralen en andere stoffen (stoffen niet zijnde een vitamine of mineraal met een voedingseffect of fysiologisch effect) aan voedingsmiddelen in Europa. Bijlage III van de verordening bevat de volgende lijst met stoffen waarvan het gebruik in levensmiddelen is verboden, aan beperkingen is onderworpen of die door de Gemeenschap worden onderzocht.

- Deel A - Verboden stoffen: Ephedra-kruid en preparaten daarvan afkomstig van Ephedra-soorten;
- Deel B - Aan beperkingen onderworpen stoffen: geen;
- Deel C - Stoffen die door de Gemeenschap worden onderzocht: Yohimbeschors en preparaten daarvan afkomstig van yohimbe (*Pausinystalia yohimbe* (K. Schum) *Pierre ex Beille*).

Artikel 8 van de Verordening gaat over stoffen waarvoor een verbod of een beperking geldt, of die door de Gemeenschap worden onderzocht en stelt het volgende.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

1. Wanneer een andere stof dan vitamines of mineralen, of een ingrediënt dat een dergelijke stof bevat, aan levensmiddelen wordt toegevoegd of bij de vervaardiging van levensmiddelen wordt gebruikt op zodanige wijze dat de inname van die stof veel groter is dan onder normale omstandigheden bij een evenwichtige en gevarieerde voeding redelijkerwijs te verwachten is, en/of dat anderszins een potentieel risico voor de consument ontstaat, wordt de procedure van dit artikel gevolgd.
2. Op eigen initiatief of op basis van informatie van de lidstaten kan de Commissie, steeds na een beoordeling van de beschikbare informatie door de Autoriteit en volgens de in artikel 14, lid 2, bedoelde procedure, een besluit nemen en indien nodig de stof of het ingrediënt in bijlage III opnemen.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

In Nederland regelt het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten van 19 januari 2001 dat een kruidenpreparaat een kruidensubstantie (substantie bestaande uit plantenmateriaal) is, al dan niet bewerkt, die bestemd is te worden gebruikt door de mens, daaronder begrepen kruidenextracten (Artikel 1). Artikel 3 regelt dat kruidenpreparaten slechts kruidensubstanties bevatten in hoeveelheden die niet schadelijk zijn voor de volksgezondheid en dat kruidenpreparaten geen materiaal bevatten dat geheel of ten dele afkomstig is van planten bedoeld in onderdeel II van de bijlage. Artikel 6 beschrijft dat bij kruidenpreparaten, zijnde eet- of drinkwaren, een vermelding moet worden gebezigd inzake een gebruiks- en doseringsadvies. In een aanbeveling voor wijziging van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten van 8 juni 2011 door RIVM en VWA (Jeurissen et al. 2011) wordt gerefereerd aan de beoordeling van synefrine door RIVM uit november 2005 en aanbevolen synefrine en *Citrus aurantium* op te nemen in de lijst van verboden stoffen.

In Duitsland en Zwitserland was een oplossing die *p*-synefrinetartraat bevatte (Sympalept) op recept verkrijgbaar als cardiovasculair tonicum (voor de behandeling van hypotensie) met een dosering voor volwassenen van 100-150 mg drie maal daags; en drie maal daags voor kinderen van 3 maanden van 15-25 mg, voor kinderen van 1-4 jaar van 50-75 mg en voor kinderen van 4-10 jaar van 75-100 mg. Ondertussen is het geneesmiddel in Zwitserland niet meer in de handel en is het ook in Duitsland niet meer verkrijgbaar. De reden voor het uit de handel halen is niet bekend. Sympatol was eenzelfde geneesmiddel met een aanbevolen dosering voor volwassenen tot 409 mg *p*-synefrine per dag. Echter ook dit geneesmiddel is niet meer verkrijgbaar. Oxilofrine (methylsynefrine, onder de handelsnaam Carnigen) was tussen 1950 en 2010 in Duitsland in de handel als geneesmiddel tegen een te lage bloeddruk. Er zijn geen geneesmiddelen met *p*-synefrine geregistreerd in de databases van het Europese European Medicines Agency (EMA) of het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Bij CBG zijn een aantal geneesmiddelen geregistreerd met *m*-synefrine (fenylefrine) als werkzame stof. Het betreft geneesmiddelen die fenylefrinehydrochloride bevatten en een stimulerende werking hebben op het hart. Ze verhogen de bloeddruk door de bloedvaten te laten samentrekken. Fenylefrine als oplossing voor injecties wordt gebruikt om lage bloeddruk te behandelen die kan optreden bij verschillende typen van anesthesie (verdooving) bij volwassenen. De stof wordt ook door een oogarts worden toegediend via een injectie in het oog bij het begin van een staaroperatie om de pupil van het oog te verwijden en het oog te verdoven tijdens de chirurgische ingreep. Verder is *m*-synefrine aanwezig in pupil verwijdende oogdruppels en neussprays.

De World Anti-Doping Agency (WADA) classificeert oxilofrine en epinefrine (adrenaline) als S6 (stimulantia). Deze zijn sinds 2009 verboden 'in-competition', dat wil zeggen dat WADA deze stoffen wil monitoren om misbruik in de sport te voorkomen.

## **Concentraties van synefrine in voedingsmiddelen en inname van synefrine en *Citrus aurantium* (bittersinaasappel)**

*p*-Synefrine, ook oxedrine genoemd, zit van nature in (de schil van) citrusvruchten. De hoogste concentraties synefrine zijn gevonden in *Citrus aurantium*. Hoe groter de vrucht of hoe rijper, hoe lager de concentratie synefrine (BfR 2012).

*m*-Synefrine is nooit aangetoond in citrusvruchten, wel in ander plantmateriaal en in voedingssupplementen (EFSA/ESCO 2009, Santana et al. 2008); het gaat dan waarschijnlijk om een opzettelijke toevoeging of racemisatie gedurende de extractie uit het fruit of tijdens bereiding van het monster voor analyse (Allison et al. 2005). Er is geen *o*-synefrine van natuurlijke oorsprong (ANSES 2014) en *o*-synefrine is ook niet aangetroffen in extracten (Santana et al. 2008). Sommige citrusvruchten, zoals grapefruit (*Citrus paradisi*), citroen (*Citrus medica*) en pomelo (*Citrus maxima*) produceren geen *p*-synefrine (ANSES 2014). De aanwezigheid van (+)-*p*-synefrine of *m*-synefrine in voedingssupplementen die *Citrus aurantium* bevatten, duidt op vervalsing; alleen (-)-*p*-synefrine komt van nature voor in *Citrus aurantium*-extracten (EFSA 2015).

Arbo et al. (2008) analyseerden vruchten en bladeren van onrijpe *Citrus aurantium*-soorten verzameld in Zuid-Brazilië. *p*-Synefrineconcentraties varieerden van 0,012% tot 0,099% in onrijpe vruchten en van 0,029 tot 0,438% in de bladeren. Afhankelijk van soort, regio en rijpheid van de vrucht, variëren de concentraties *p*-synefrine aanzienlijk. In vers fruit zijn concentraties gerapporteerd van 0,019 tot 1,97 mg/g; in de schil van 0,01 tot 1,02 mg/g en van 0,007 tot 0,054 mg/g in vruchtvlies. In de bladeren liepen de *p*-synefrineconcentraties op tot 2,2 mg/g (ANSES 2014). In gedroogd fruit varieerden de concentraties *p*-synefrine van 0,11 tot 6,9 mg/g, afhankelijk van de fruitsoort. De hoogste concentraties werden gemeten in onrijp fruit. Mandarijnensap (sap van *Citrus unshiu* Markovich en *Citrus reshni* hort. ex Tanaka) bevatte tot 280 mg synefrine per liter. Concentraties in jam varieerden van 0,9 tot 121 mg/kg (ANSES 2014, Avula et al. 2007).

Een extract (ethanol/water) van (de schil van) bittersinaasappels (*Citrus aurantium*) levert synefrine. Commerciële extracten bevatten meestal 6-10% synefrine, maar kunnen tot 95% bevatten (Blumenthal 2005, Hammerling 2006, NTP/NIEHS 2004).

In de VS hebben de schil, olie, extracten en olieharsen van bittersinaasappel de 'Generally Recognised as Safe' (GRAS)-status als voedseladditief. Het wordt bijvoorbeeld toegevoegd aan marmelade en siroop voor de smaak en aan dranken en zoete levensmiddelen voor de geur. Een hoeveelheid van 3-10 gram gedroogde schil komt voor in drankjes (Blumenthal 2005). De Duitse Commissie E (van het Federal Institute for Drugs and Medical Devices – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) erkent de medicinale waarde van de schil van *Citrus aurantium* in bepaalde gevallen; dagelijkse doses liggen in de range van 4-7 gram gedroogde schil in medicijnen, 2-4 gram als tinctuur en 1-3 gram als extract (<http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0023.htm>, NTP/NIEHS 2004).

*Citrus aurantium* en extracten van de gedroogde vruchten en schil worden al jaren gebruikt in de traditionele Westerse, Chinese en Japanse geneeskunde voor de behandeling van verteringsproblemen en om eetlust en maagleging te stimuleren, en als smaakmakers in levensmiddelen en dranken. Afslankpreparaten bevatten meestal 100-200 mg *Citrus aurantium*-extract; dit is 6-40 mg *p*-synefrine per dosis (Blumenthal 2005, NTP/NIEHS 2004). Echter er zijn momenteel ook 'fatburners' te koop met aanbevolen dagdoseringen in de orde van 100-300 mg synefrine (99%) per dag.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

27 februari 2018

Onze referentie

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

In de traditionele Chinese geneeskunde worden *Citrus*-soorten voorgeschreven in hoeveelheden van 3-9 gram per dag; met een synefrinegehalte van 0,25 en uitgaande van 100% extractie komt dit overeen met een dagelijkse dosis van 7,5-22,5 mg synefrine (RIVM 2003).

RIKILT heeft in een aantal monsters van theeën, TCM's (Traditional Chinese Medicines) en voedingssupplementen, die niet primair waren verzameld om synefrine in te bepalen, concentraties synefrine gevonden tot 3,7 mg/kg in theeën (onbereid) en tot 81000 mg/kg in voedingssupplementen (overeenkomend met 65 mg/dag) (de Wit-Bos et al. 2015).

Een theoretische berekening van de inname van *p*-synefrine uit de voeding zou kunnen oplopen tot 54 mg synefrine per dag per persoon (bij inname van twee liter sinaasappelsap per dag) (EFSA/ESCO 2009) en zelfs tot 280 mg bij inname van een kilogram mandarijnen of een liter mandarijnensap.

BfR heeft innameberekeningen uitgevoerd op basis van minimale en maximale hoeveelheden synefrine in voedingsmiddelen. De totale geschatte inname van de Duitse bevolking (14-80 jaar) varieerde van 0,82 tot 6,66 mg/dag en voor hoge innamen (P95) van 3,49 tot 25,67 mg/dag. Voor consumenten die voedingsmiddelen aten die synefrine bevatten, was de inname bij een gemiddelde consumptie 0,88-6,73 mg/dag en bij een hoge inname 3,62-25,82 mg/dag (BfR 2012).

Uitgaande van maximale concentraties in citrusvruchten was de geschatte, gemiddelde synefrine-inname van Franse volwassenen die citrusvruchten consumeerden 6,2 mg/dag; het 95<sup>ste</sup> percentiel van inname lag bij 20,0 mg/dag (ANSES 2014).

De geschatte inname in Australië op basis van citrusvruchten (inclusief citrusvruchten verwerkt in recepten) was gemiddeld 0,5-14 mg synefrine/dag en voor liefhebbers (P90) 1,3-35 mg/dag; in Nieuw-Zeeland was dit respectievelijk 0,7-11 mg/dag en 2,5-26 mg/dag (FSANZ 2015).

Voor Nederland zijn geen berekeningen uitgevoerd voor de inname van synefrine. Echter, er is geen reden om aan te nemen dat de inname in Nederland wezenlijk zal verschillen van die in Duitsland of Frankrijk.

### **Werking van synefrine**

*p*-Synefrine wordt slecht geabsorbeerd in het maagdarmkanaal en heeft dus een lage orale biobeschikbaarheid. In een onderzoek van Haaz et al. (2006) werd een piek in de plasmaconcentratie 1-2 uur na opname waargenomen; de plasmahalfwaardetijd bedroeg enkele uren. Een klein deel van een orale dosis (8%) werd binnen 24 uur in de urine uitgescheiden.

Oraal toegediend *m*-synefrine (R-(-)-*m*-synefrine) aan mensen (zes maal daags 5 mg in acht uur) resulteerde in de excretie van vier metaboliëten in de urine: niet geconjugeerd *m*-hydroxy-amandelzuur (30%), *m*-hydroxyfenylglycolsulfaat (6%), *m*-synefrinesulfaat (47%) en *m*-synefrineglucuronide (12%).

Na intraveneuze toediening van *p*-synefrine (het geneesmiddel Sympatol) bij zes personen werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, waarvan 67% als *p*-hydroxy-amandelzuur en 10% als synefrine. Orale toediening aan tien patiënten gaf vergelijkbare resultaten, alleen werd slechts 2,5% synefrine uitgescheiden via de urine. De biologische halfwaardetijd was twee uur en de piekconcentratie werd waargenomen 1-2 uur na inname (Hengstmann en Aulepp 1978).

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539



De mens heeft negen typen adrenerge receptoren (adrenoreceptoren):  $\alpha 1$  en  $\alpha 2$  met elk drie subtypen, en  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  en  $\beta 3$ . De  $\alpha$ -receptoren werken op de bloedvaten en interne organen, de  $\beta$ -receptoren op hart, hersenen, longen, alvleesklier en vetweefsel. Stoffen zoals dopamine, noradrenaline en adrenaline (neurotransmitters en hormonen) hebben verschillende eigenschappen met betrekking tot het stimuleren van adrenerge receptoren. *p*-Synefrine werkt met name via de  $\alpha 1$ - en  $\beta 3$ -adrenoceptoren, terwijl *m*-synefrine affiniteit heeft voor  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ - en  $\beta 2$ -adrenoceptoren. *p*-Synefrine is een zwakkere adrenerge agonist dan *m*-synefrine (EFSA/ESCO 2009). Agonisten stimuleren de respons van de receptoren. De farmacologische potentie van *m*-synefrine is ongeveer tien keer hoger via  $\alpha 1$ - en vier keer hoger via  $\beta$ -adrenerge receptoren ( $\beta 2$ ) dan *p*-synefrine. Activatie van  $\beta 1$ - en  $\beta 2$ -adrenoceptoren heeft een effect op het hart en vaatstelsel, resulterend in een verhoogde bloeddruk en hartslag.  $\beta 2$ -receptoren bevinden zich onder andere in de gladde spieren van bloedvaten en baarmoeder en het stimuleren van de receptoren leidt tot ontspanning. Octopamine heeft een vergelijkbare chemische structuur en farmacologische eigenschappen als synefrine. Octopamine wordt vooral gebruikt om lage bloeddruk te behandelen; synefrine wordt vooral gebruikt als bloedvatvernauwer.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

De aanname bij afslankmiddelen die *p*-synefrine of efedrine bevatten, is dat  $\beta 3$ -adrenoceptoren invloed hebben op het lichaamsgewicht en de vetmassa door een verhoogde vetverbranding (Stohs et al. 2011b). Deze afslankmiddelen ('fatburners') bevatten naast synefrine vaak een aantal andere stoffen waaronder octopamine en cafeïne. Cafeïne verhoogt de ruststofwisseling van de mens door middel van een toename in de catecholproductie en blokkeert de adenosinereceptoren (Pelgrom 2005). Door remming van adenosine wordt de systolische bloeddruk verhoogd en verhoogt cafeïne het effect van sympathicomimetica zoals synefrine en efedrine (Haller et al. 2005). De geadviseerde maximale cafeïnedosis is 1 gram per dag (Pelgrom 2005); de letale dosis voor de mens wordt geschat op een inname van 5-10 gram (Sawynok 1995).

Voedingssupplementen met een extract van *Citrus aurantium* of met synefrine kunnen interacties hebben met medicijnen. Synefrine en octopamine worden bijvoorbeeld beide afgebroken door monoamino-oxidase (MAO) waardoor ze elkaars afbraak kunnen remmen en elkaars werking kunnen versterken. Interacties zijn waargenomen tussen extracten van *Citrus spp.* en geneesmiddelen van verschillende farmacologische klassen (bètablokkers, antidepressiva, calciumkanaalblokkers, anti-aritmica, oestradiol, angiotensine II-antagonisten, cyclosporine, etc.), leidend tot hogere plasmaconcentraties van de geneesmiddelen met een risico van overdosering (ANSES 2014). Dit effect kan mogelijk worden toegeschreven aan de remming door *Citrus spp.*-extracten van CYP450 3A4/P-gP, het glycoproteïne dat deze geneesmiddelen transporteert.

Gurley et al. (2004) gaven twaalf gezonde volwassenen, zes mannen en zes vrouwen, *Citrus aurantium* (31 mg synefrine per dag) of *Echinacea purpurea* of melkdistel of zaagbladpalm gedurende 28 dagen en onderzochten het effect op cytochroom P450 (CYP-)enzymactiviteit. Deze supplementen hadden geen significant effect op de CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2E1-, of CYP3A4-activiteit; dit zijn enzymen die geneesmiddelen metaboliseren.

### **Meldingen van nadelige effecten bij de mens**

Van 1 januari 1998 tot eind februari 2004 ontving Health Canada 61 meldingen waarin producten die bittersinaasappel of synefrine bevatten werden geassocieerd met nadelige effecten op hart en bloedvaten bij de mens (Health Canada 2011, Jordan et al. 2004). Ook hierna is een aantal ernstige effecten bij mensen beschreven na inname van supplementen die *Citrus aurantium* of synefrine bevatten, zoals beroerte (Bouchard et al. 2005, Holmes en Tavee 2008),

hartaanval (Thomas et al. 2009) en dikke darmontsteking (Sultan et al. 2006). Van 2004 tot eind 2006 ontving Health Canada nog 21 meldingen van nadelige effecten die mogelijk waren geassocieerd met de aanwezigheid van *Citrus aurantium* of synefrine. Vijftien gevallen betroffen cardiovasculaire effecten, inclusief een myocardinfarct (Health Canada 2007).

De Amerikaanse FDA (Food and Drug Administration) ontving tot juni 2004, 147 meldingen van nadelige effecten gerelateerd aan *Citrus aurantium* (-extracten). In alle gevallen, behalve één, betrof het de inname van *Citrus aurantium* of extracten ervan, in combinatie met efedrine of cafeïne. Het ene geval betrof de inname in combinatie met andere geneesmiddelen (McGuffin 2006). Ook uit Nederland zijn gevallen beschreven van nadelige cardiovasculaire effecten van voedingssupplementen die, naast andere stoffen, synefrine bevatten (Bovee et al. 2016, Venhuis et al. 2014).

Het is lastig om de gerapporteerde gevallen te beoordelen vanwege een gebrek aan informatie over de ingenomen doses synefrine en de (mogelijke) effecten van andere ingrediënten in de voedingssupplementen. In de meeste gevallen ging het om preparaten van synefrine, andere kruiden en cafeïne. Deze gevallen geven wel aan dat de inname van synefrine in combinatie met cafeïne tot mogelijk ernstige vasculaire effecten kan leiden (Bakhiya et al. 2017b).

## Toxiciteitsonderzoek

### Proefdieronderzoek

In een onderzoek met muizen werd voor synefrine, geïsoleerd uit calamaris (*Citrus microcarpa*), een LD50 van ongeveer 24 g/kg lichaamsgewicht waargenomen (Briones et al. 1995). Dharmananda noemt een LD50 voor muizen van 71 g/kg lichaamsgewicht voor het kruid *zhishi* dat 0,25% synefrine bevat (corresponderend met 177 mg/kg synefrine).

Arbo et al. (2009) gaven muizen extracten van *Citrus aurantium* (7,5% synefrine) in hoeveelheden van 400, 2000 of 4000 mg/kg of *p*-synefrine (30 of 300 mg/kg) gedurende 28 dagen. Er werden geen veranderingen gezien in orgaangewichten en onderzochte biochemische en hematologische parameters. De auteurs concludeerden dat er sprake was van een lage subchronische toxiciteit.

Orale toedieningen van een mengsel van *p*-synefrine, efedrine, salicine en cafeïne van 300 mg/kg of meer aan muizen leidde tot ernstige schadelijke effecten zoals afname van bewegingsactiviteit, toevallen en zelfs dood (Schmitt et al. 2012).

Hansen et al. (2012) gaven aan telkens acht vrouwelijke ratten gedurende 28 dagen in het kader van het NTP (National Toxicology Program), uitgevoerd in duplo, a) controle, b) 25 mg cafeïne/kg lichaamsgewicht, c) *Citrus aurantium*-extract (7,25%<sup>3</sup> extract met 10 mg synefrine), d) *Citrus aurantium*-extract (7,25%, 10 mg synefrine) plus 25 mg cafeïne/kg lichaamsgewicht, e) *Citrus aurantium*-extract (95% met 50 mg synefrine), f) *Citrus aurantium*-extract (95% met 50 mg synefrine) plus 25 mg cafeïne/kg lichaamsgewicht, g) 10 mg synefrine, h) 10 mg synefrine plus 25 mg cafeïne/kg lichaamsgewicht, i) 50 mg synefrine of j) 50 mg synefrine plus 25 mg cafeïne/kg lichaamsgewicht. Een toename in bloeddruk en hartslag werd in alle met synefrine behandelde groepen waargenomen maar significante sterkere effecten werden waargenomen na toediening van het extract van *C. aurantium* (7,25% synefrine). Dit wijst erop dat mogelijk andere stoffen dan synefrine in het extract ook een effect hadden. De

<sup>3</sup> Er is een extract met 6% synefrine toegediend, dat na analyse 7,25% synefrine bleek te bevatten.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

toenamen in bloeddruk en hartslag waren groter wanneer cafeïne werd toegevoegd. Deze effecten (en die van ander dierexperimenteel onderzoek) konden niet worden gebruikt om een NOAEL af te leiden omdat de gekozen doseringen te hoog waren. Dezelfde groep onderzoekers herhaalde het experiment met actieve ratten (lopen in een tredmolen gedurende dertig minuten per dag en drie dagen per week). Een significante toename van zowel de systolische als diastolische bloeddruk tot acht uur na dosering werd gezien voor beide doses en beide extracten. Toevoegen van cafeïne leidde tot een verdere toename van de bloeddruk die significant verschillend was vergeleken met het effect van alleen cafeïne. De auteurs concludeerden dat de combinatie van synefrine, cafeïne en beweging significante effecten heeft op de bloeddruk en hartslag bij ratten (Hansen et al. 2013).

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

#### Onderzoek bij de mens

##### *m-Synefrine*

In een onderzoek naar de behandeling van obesitas kregen twintig mensen met een body mass index van 25-40 kg/m<sup>2</sup> gedurende acht weken drie maal daags 20 mg fenylefrine (*m*-synefrine) of placebo (cross-over proefopzet). Na acht weken werden geen effecten op bloeddruk of hartslag gemeten (Greenway et al. 2007).

##### *p-Synefrine*

Penzak et al. (2001) gaven twaalf vrijwilligers water (controlegroep) of vers geperst sinaasappelsap (Sevilla sinaasappel<sup>4</sup>, 13-14 mg *p*-synefrine per dosis). Metingen van verschillende parameters werden elk uur gedurende vijf uur gedaan. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen (systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk, gemiddelde arteriële druk en hartslag).

Haller et al. (2005) deden onderzoek met tien, normotensieve, gezonde volwassenen (vijf mannen en vijf vrouwen, 19-43 jaar) die eenmalig een placebo, een *Citrus aurantium*-extract (Advantra Z dat 46,9 mg *p*-synefrine bevatte) en een preparaat met 5,5 mg *p*-synefrine, 5,7 mg octopamine en 239,2 mg cafeïne kregen in een cross-over onderzoek met telkens een wash-out periode van een week. Na inname van het *Citrus aurantium*-extract werd (gedurende acht uur en in rust) geen effect gezien op de bloeddruk. Inname van het preparaat leidde tot een toename in (systolische en diastolische) bloeddruk. De inname van het extract en de inname van het preparaat leidden tot een verhoogde hartslag tot zes uur na inname met respectievelijk 11,4 (±10,8 vergeleken met de placebogroep) en 16,7 slagen per minuut. De inname van het *Citrus aurantium*-extract met 46,9 mg *p*-synefrine leidde tot een hoogste plasmaconcentratie van 2,85 ng/ml 90-120 minuten na inname met een halfwaardetijd van 2,5-3 uur (Haller et al. 2005). In een ander onderzoek bij volwassenen met een gemiddelde fysieke inspanning leidde inname van een dosis van 21 mg *p*-synefrine tot plasmaconcentraties lager dan 2 ng/ml (Haller et al. 2008).

Onderzoek met achttien gezonde vrijwilligers liet zien dat een enkelvoudige dosis van 27 mg synefrine (een 6% extract van *Citrus aurantium*) geen effect had op de systolische of diastolische bloeddruk gedurende acht uur na toediening (Min et al. 2005).

Gougeon et al. (2005) gaven elf vrouwen en elf mannen vijf capsules en een maaltijd. Een capsule bevatte een placebo of 26 mg synefrine, 4 mg octopamine, 3,6 mg *N*-methyltyramine en 2,9 mg tyramine en hordenine. Metingen gedurende vijf uur na inname lieten geen effect zien op bloeddruk of hartslag.

<sup>4</sup> Synoniemen voor bittersinaasappel zijn Seville sinaasappel of zure sinaasappel.

Vijftien jonge volwassenen (tien mannen en vijf vrouwen, 22-30 jaar; dertien personen namen deel aan beide onderzoeksdagen) met een bloeddruk <140/90 mm Hg en een hartslag tussen 60 en 100 slagen per minuut, kregen een eenmalige dosis van een supplement van 900 mg *Citrus aurantium*-extract met 6% *p*-synefrine (54 mg, in twee capsules) of twee capsules met lactose in een gerandomiseerde cross-over proefopzet met een week tussentijd. De systolische bloeddruk was significant verhoogd tot vijf uur na de inname van het supplement vergeleken met placebo. Het grootste gemeten verschil in systolische bloeddruk was  $7,3 \pm 4,6$  mm Hg, drie uur na inname. De diastolische bloeddruk nam af ten opzichte van de beginwaarde voor alle gemeten tijdstippen. Deze afname was kleiner voor de supplementgroep dan voor de placebogroep. Na vier en vijf uur was de diastolische bloeddruk significant hoger in de supplementgroep vergeleken met de controlegroep; het grootste verschil was  $2,6 \pm 3,8$  mm Hg, gemeten vijf uur na inname. De hartslag nam toe ten opzichte van de beginwaarde na inname van het supplement, maar niet na inname van de placebo, voor alle meetpunten. De hartslag was twee tot vijf uur na inname van het supplement vergeleken met placebo significant verhoogd; het maximale verschil met de placebogroep was  $4,2 \pm 4,5$  slagen per minuut en trad op vier uur na inname. Zes uur na inname was er voor de gemeten parameters geen verschil meer met de beginwaarden (Bui et al. 2006).

Stohs et al. (2011a) onderzochten het thermogene effect van een eenmalige dosis van 50 mg *p*-synefrine (uit een bittersinaasappel extract) en 50 mg *p*-synefrine in combinatie met 600 mg naringine (een bittere plantenstof uit citrusvruchten die vaak wordt toegepast als ingrediënt in 'fatburners'<sup>5</sup>) bij tien proefpersonen. Er werden geen significante effecten op hartslag, bloeddruk of ruststofwisseling gezien. Vervolgens onderzochten deze auteurs het thermogene effect van *p*-synefrine alleen en in combinatie met de flavonoïden naringine en hesperidine in een dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek met tien personen per behandelingsgroep. Ruststofwisseling, bloeddruk en hartslag werden bepaald bij aanvang en 75 minuten na inname van sap met de te onderzoeken vijf stoffen, te weten placebo (alleen sap), *p*-synefrine (50 mg uit *Citrus aurantium*-extract, 60%), 50 mg *p*-synefrine plus 600 mg naringine, 50 mg *p*-synefrine plus 100 mg hesperidine, en 50 mg *p*-synefrine plus 600 mg naringine plus 1000 mg hesperidine. Geen enkele behandeling leidde tot veranderingen in hartslag of bloeddruk vergeleken met de controlegroep (Stohs et al. 2011a).

Jonge volwassenen (veertien vrouwen en negen mannen met een gemiddelde leeftijd van 24,7 jaar) met overgewicht kregen gedurende één dag drie keer een supplement met 13 mg *p*-synefrine (uit *Citrus aurantium*-extract) en 176 mg cafeïne. De volgende dag werden na inname van één supplement (13 mg *p*-synefrine) metingen gedaan en vergeleken met de metingen bij aanvang van het experiment. Er werd geen effect gemeten op hartslag of bloeddruk (Seifert et al. 2011).

Kaats et al. (2013) vergeleken het effect van de inname gedurende zestig dagen van een bittersinaasappel extract (49 mg synefrine per capsule; 98 mg/dag) met het bittersinaasappel extract plus hesperidine (200 mg/dag) en naringine (1150 mg/dag) en placebo bij 25 gezonde vrijwilligers per groep. Na zestig dagen waren er geen significante verschillen in systolische of diastolische bloeddruk, bloedwaarden (een groot aantal parameters) of bloedceltellingen tussen de placebo en de met *p*-synefrine behandelde groepen. Er was geen significant verschil in hartslag tussen de placebo en met synefrine behandelde groep.

<sup>5</sup> Naringine/naringine kan de werking van sommige medicijnen versterken en de afbraak van stoffen zoals cafeïne remmen.

Shara et al. (2016) gaven achttien personen, negen mannen en negen vrouwen, een (gestandaardiseerd) bittersinaasappel-extract (49 mg *p*-synefrine) of placebo en vonden geen verschillen in elektrocardiogram, hartslag, systolische bloeddruk, bloedwaarden of bloedceltellingen op enig tijdstip vanaf de aanvang van het onderzoek tot acht uur na inname (acht meetpunten), behalve een kleine afname (4,5 mm Hg) in diastolische bloeddruk in de *p*-synefrinegroep na 60 minuten.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

Ratamess et al. (2016) gaven twaalf gezonde mannen (20-24 jaar) in een cross-over design 100 mg *p*-synefrine, 100 mg *p*-synefrine plus 100 mg cafeïne of een placebo. De synefrine was afkomstig uit een extract. Metingen werden uitgevoerd na rust en na activiteit ('resistance exercise'). Geen statistisch significante verandering in hartslag werd waargenomen behalve wanneer cafeïne was ingenomen.

Tabel 1. Overzicht van onderzoeken naar het effect van synefrine; genoemde effecten zijn statistisch significante effecten

Referentie	Hoeveelheid synefrine	Duur behandeling	Extract	Effect op bloeddruk	Effect op hartslag
Penzak et al. 2001	13-14 mg	5 uur	Sinaasappelsap	-	-
Haller et al. 2005	46,9 mg	8 uur	<i>Citrus aurantium</i> *	-	+ (+11,4 slagen / min.)**
Min et al. 2005	27 mg	8 uur	<i>Citrus aurantium</i>	-	-
Gougeon et al. 2005	130 mg	5 uur	<i>Citrus aurantium</i>	-	-
Bui et al. 2006	54 mg	6 uur	<i>Citrus aurantium</i> *	+ (syst.: +7,3; diast. druk: +2,6 mm Hg)	+ (+4,2 slagen/min.)
Stohs et al. 2011a	50 mg	1 dag	<i>Citrus aurantium</i>	-	-
Stohs et al. 2011a	50 mg	75 minuten	<i>Citrus aurantium</i> (60%)	-	-
Seifert et al. 2011	39 mg + 13 mg	dag 1 + dag 2 (24 uur)	<i>Citrus aurantium</i>	-	-
Kaats et al. 2013	98 mg/dag	60 dagen	<i>Citrus aurantium</i>	-	-
Shara et al. 2016	49 mg	8 uur	<i>Citrus aurantium</i>	- (behalve na 60 min.: -4,5 mm Hg diast. bloeddruk)	-
Ratamess et al. 2016	100 mg	na inspanning	<i>Citrus aurantium</i>	-	-

\* In beide onderzoeken werd Advantra Z Bitter Orange extract gebruikt. In het onderzoek van Bui et al. (2006) is Advantra Z toegepast in een supplement (Nature's Way Bitter Orange) dat ook vitamines A en C en natrium bevat. Advantra Z® bevat naast synefrine ook N-methyltyramine en sporen van andere alkaloiden zoals octopamine en hordenine<sup>6</sup>.

\*\* De hartslag in de placebogroep was ook toegenomen zes uur na inname (met ongeveer 8,9 slagen per minuut).

Samenvattend (tabel 1) laten deze onderzoeken een effect van *p*-synefrine uit een *Citrus aurantium*-extract zien bij een eenmalige inname van 46,9 mg (Haller et al. 2005) en 54 mg *p*-synefrine (Bui et al. 2006). Echter, een aantal onderzoeken liet geen effect zien van *p*-synefrine tot hoeveelheden van 50 mg (geen effect op bloeddruk of hartslag) en 100 mg (geen effect op hartslag). Een inname van 98

<sup>6</sup> [http://www.hflsolutions.com/lo/ingredients/AZ\\_2002\\_NutraTech.pdf](http://www.hflsolutions.com/lo/ingredients/AZ_2002_NutraTech.pdf)

mg *p*-synefrine uit extract gedurende zestig dagen (Kaats et al. 2013) leidde niet tot ongewenste gezondheidseffecten. Mogelijk speelt de zuiverheid van de extracten ook een rol.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

### **Gelijktijdige inname van synefrine en cafeïne**

In dit advies is het gezondheidseffect van een gelijktijdige inname van synefrine en cafeïne niet uitputtend onderzocht. Tabel 1 bevat dan ook alleen die onderzoeken waarin *Citrus aurantium*-extracten werden toegediend aan vrijwilligers zonder gelijktijdige toediening van cafeïne.

Een onderzoek met actieve ratten liet een toename van de bloeddruk bij ratten zien na toediening van zowel synefrine als *Citrus aurantium*-extract met cafeïne vergeleken met het effect van alleen cafeïne (Hansen et al. 2013).

Greenway et al. (2006) gaven gedurende acht weken vier personen een placebo en vier personen (allen met een bloeddruk <140/90 mm Hg) een kruidensupplement dat dagelijks 80 mg pantotheenzuur, 400 mg groene theebladextract, 1100 mg guarana-extract (396 mg cafeïne), 300 mg bittersinaasappel (18 mg synefrine), 100 mg witte berkextract, 20 mg gemberwortel en 750 mg 'thermoblend' (tyrosine, carnitine en naringine) bevatte. De effecten van de behandeling op bloeddruk, hartslag en gewichtsverlies waren niet significant verschillend tussen de placebo- en supplementgroep na acht weken.

Een eenmalige dosis van een supplement dat onder andere 21 mg synefrine en 304 mg cafeïne bevatte, leidde bij de tien testpersonen (drie vrouwen en zeven mannen, 18-45 jaar) na inspanning tot een statistisch significante hogere gemiddelde diastole bloeddruk ( $71,7 \pm 8,7$  mm Hg) en hogere plasmaglucozewaarden (121,0 mg/dl) vergeleken met de placebogroep (respectievelijk  $63,0 \pm 4,9$  mm Hg en 103,7 mg/dl) (Haller et al. 2008).

Jung et al. (2017) verdeelden tachtig goed getrainde mannen in drie groepen en gaven ze één maal daags gedurende acht weken een placebo, een pre-workout supplement (PWS) dat 3 g bèta-alanine, 2 g creatinenitraat, 2 g arginine-alfa-ketoglutaraat, 300 mg N-acetyl-L-tyrosine, 284 mg cafeïne, *Mucuna pruriens*-extract gestandaardiseerd voor 15% L-Dopa, 500 mg vitamine C, 60 mg niacine, 50 mg foliumzuur en 70 mg vitamine B12 bevatte of het PWS-supplement met een *Citrus aurantium*-extract dat 20 mg synefrine bevatte (PWS+S). Er was geen bewijs dat PWS+S leidde tot trainingsaanpassingen vergeleken met de PWS-groep. Er was geen verschil in incidentie van gerapporteerde bijeffecten of bloedwaarden vergeleken met placebo.

Stohs en Ratamess (2017) hebben het effect van *p*-synefrine in combinatie met cafeïne geëvalueerd op basis van meer dan dertig (deels niet gepubliceerde) onderzoeken bij de mens met meer dan zevenhonderd personen. Ongeveer 35% van de onderzochte personen hadden een gelijktijdige inname van *p*-synefrine en cafeïne. De auteurs concludeerden dat er geen ernstige nadelige effecten werden waargenomen. Verder stelden ze dat klinisch, dierexperimenteel en *in vitro*-onderzoek aangeeft dat *p*-synefrine niet werkt als een cardiovasculaire stimulant bij gebruikelijke doses en het ook het cardiovasculaire effect van cafeïne niet verhoogt. Echter, de auteurs hebben geen meta-analyse uitgevoerd en hun conclusies zijn onvoldoende onderbouwd. Bijvoorbeeld de resultaten van het onderzoek van Haller et al. (2005) worden niet besproken. In dat onderzoek traden al effecten op bij hoeveelheden van 5,5 mg synefrine in combinatie met cafeïne (239,2 mg) (Haller et al. 2005).

## Risicobeoordelingen

Hammerling (2006) concludeerde in 2006 dat effecten van preparaten met alleen *p*-synefrine werden gezien vanaf ongeveer 20 mg/dag en bij 50 mg/dag was er een duidelijk effect op hartslag en systolische en diastolische bloeddruk. De combinatie van synefrine met cafeïne had in het algemeen een sterker cardiovasculair effect (verhoogde systolische en diastolische bloeddruk, toegenomen hartslag en hartritmestoornissen).

In een evaluatie uit 2003 door RIVM, als antwoord op een vraag van de Keuringsdienst van Waren, werd een grenswaarde (NOAEL) van 22 mg synefrine per dag aangegeven als dosering waarbij geen nadelige gezondheidseffecten werden gerapporteerd. Dit was gebaseerd op de toepassing van synefrine in TCM (Pelgrom en van de Ven 2003). Op basis van aanvullende onderzoeken werd in 2005 door RIVM deze NOAEL teruggetrokken. In deze aanvullende onderzoeken werden LOAEL's gezien van 2,5-500 mg/kg lichaamsgewicht in proefdieren. Omdat toxiciteitsgegevens na langdurige inname ontbraken, kon RIVM geen NOAEL afleiden. Het optreden van ongewenste effecten bij inname van *Citrus aurantium* of middelen die synefrine bevatten, kon niet worden uitgesloten en bij de combinatie met cafeïne werd het aannemelijk geacht dat beide stoffen elkaars stimulerende werking op het hart en vaatstelsel versterken (Pelgrom 2005).

In 2011 (Jeurissen et al. 2011), 2013 (Jeurissen 2013) en 2015 (de Wit et al. 2015) heeft RIVM respectievelijk een beoordeling van gezondheidsrisico's van (onder andere) synefrine, een beoordeling van aanvullende informatie naar aanleiding van het ROW (Regulier Overleg Warenwet) en achtergrondinformatie opgesteld. De beoordelingen lieten nadelige, cardiovasculaire effecten zien van synefrine, alleen of in combinatie met cafeïne of andere kruiden. In februari 2017 heeft RIVM de risicobeoordeling van synefrine geactualiseerd (Fragki et al. 2017) en opnieuw geconcludeerd dat het niet mogelijk was een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden en dat lange termijnonderzoeken met synefrine of extracten van *Citrus aurantium* ontbraken.

Stohs et al. (2012) beschreven en beoordeelden 23 gepubliceerde en nog niet gepubliceerde onderzoeken met *Citrus aurantium* en *p*-synefrine (10-54 mg/dag). In totaal namen 360 personen, waarvan de helft overgewicht had of obees was, deel aan de onderzoeken en was de innametijd twee tot en met twaalf weken. Stohs et al (2012) concludeerden dat inname van een *p*-synefrine-extract alleen of in combinatie met andere kruideningredienten, niet leidde tot nadelige gezondheidseffecten (verhoogde hartslag of bloeddruk), maar wel de ruststofwisseling en het energieverbruik verhoogden. In een review uit 2017 concludeerde Stohs (Stohs 2017) dat de binding van *p*-synefrine aan adrenerge receptoren groter is bij knaagdieren dan bij de mens en dat resultaten van proefdieronderzoek niet direct kunnen worden geëxtrapoleerd naar de mens. Hij concludeerde verder dat bittersinaasappel-extracten en *p*-synefrine veilig zijn voor gebruik in voedingssupplementen en voedingsmiddelen bij de meestal gebruikte doses (Stohs 2017).

Een ESCO-werkgroep van EFSA concludeerde dat er geen veiligheidsrisico bestaat bij regelmatig gebruik van *Citrus aurantium* in levensmiddelen, maar dat preparaten met een grote hoeveelheid *p*-synefrine (extracten met meer dan 6% w/w) wel een mogelijk risico opleveren. De cardiovasculaire effecten van synefrine en efedrine kunnen worden versterkt door de inname van cafeïne (EFSA/ESCO 2009). In 2014 bevestigde EFSA dat er onvoldoende toxiciteitsgegevens waren om een veilig innameniveau te schatten en heeft EFSA de geschiktheid van de QPS (Qualified Presumption of Safety)-aanpak geëvalueerd (EFSA 2014). EFSA kwam tot de volgende conclusies: (-)-synefrine geëxtraheerd uit *Citrus aurantium* kon worden geclassificeerd als stof met een drempelwaarde, het was niet mogelijk een health-based guidance value (gezondheidskundige richtwaarde) af te leiden, er

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

waren onvoldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar om een veilig niveau van inname te schatten maar er was een geschiedenis van gebruik via traditionele voedingsmiddelen zonder gerapporteerde nadelige effecten. EFSA concludeerde verder dat gedroogde hydroalcoholische extracten van gedroogde onrijpe vruchten en gedroogde schillen van de rijpe en onrijpe vruchten van *Citrus aurantium* ssp. *amara* Engl. geschikt waren voor een QPS-status, mits het gebruik van de extracten werd beperkt tot concentraties waarbij de inname van (-)-synefrine niet de (historische) inname uit traditionele voedingsmiddelen overschreed. Opgemerkt werd dat, gezien de verwachte diversiteit in samenstelling van de verschillende *Citrus*-soorten en -hybriden en de biologische activiteit van de bestanddelen, eigenlijk alleen per geval kon worden beslist of het verantwoord was de QPS-aanpak toe te passen (EFSA 2014).

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

EFSA's Scientific Committee heeft in 2009 een 'guidance' gepubliceerd over de wetenschappelijke gegevens die nodig zijn om veiligheidsbeoordelingen van een kruid of kruidenpreparaat uit te voeren. Een aanpak met twee stappen werd voorgesteld en een lijst met gewenste informatie is opgesteld, als volgt (EFSA 2009).

- Identiteit van de plant: volledige wetenschappelijke (Latijnse) naam; synoniemen, gebruikelijke namen, gedeelte dat wordt gebruikt, geografische herkomst; groei- en oogstsituaties.
- Fabricageproces: informatie over de methode(n) van fabricage; informatie over stoffen die worden toegepast (extractiemiddel, etc.); standaardisatiecriteria (HACCP-systeem).
- Chemische samenstelling: stoffen moeten worden geclassificeerd op basis van hun chemische structuur, hoeveelheden, karakterisatie van kwaliteit, chemische fingerprint, chemische, fysiologische of toxicologische eigenschappen.
- Specificaties: gebaseerd op actieve componenten of chemische merkers, moeten grenswaarden of afwezigheid van ongewenste stoffen worden gespecificeerd. De specificaties moeten zijn beschreven volgens Europese of internationaal geaccepteerde specificaties, bijvoorbeeld de richtlijnen van het EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
- Stabiliteit van de plant of het preparaat dat is gebruikt als ingrediënt in een voedingssupplement.
- Voorgesteld gebruik en gebruikconcentraties: voor de categorieën voedingsmiddelen, voedingssupplementen, medicinale producten.
- Informatie over bestaande beoordelingen.
- Blootstelling: mate en duur, inclusief informatie over historisch gebruik van het ingrediënt.
- Toxicologische gegevens, inclusief gegevens over interacties.

EFSA heeft *Citrus aurantium* L. (*C. aurantium* L. ssp. *amara* Engl., *C. aurantium* L. ssp. *sinensis* L., *C. aurantium* L. ssp. *aurantium* L., *C. aurantium* var. *dulcis*, *Citrus aurantium* var. *Bergamia*) en synefrine als een van de 'chemicals of concern' opgenomen in het "Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements" (EFSA 2012).

Ulbricht et al. (2013) hebben een systematische evaluatie van bittersinaasappel (*Citrus aurantium*) uitgevoerd. Ze concludeerden dat grotere en langdurigere onderzoeken nodig zijn om de veiligheid en effectiviteit van preparaten die *Citrus aurantium* bevatten, te adresseren. Verder gaven ze aan dat bittersinaasappel 'likely safe' is wanneer gegeten in hoeveelheden die voorkomen in voedingsmiddelen en 'likely unsafe' voor mensen met een allergie of overgevoeligheid voor bittersinaasappel en voor kinderen en zwangere en lacterende vrouwen vanwege een gebrek aan bewijs over de veiligheid (Ulbricht et al. 2013).



Op verzoek van Nutratech Inc. heeft Intertek Cantox in 2013 de veiligheid van *p*-synefrine en cafeïne onderzocht. De auteur concludeerde dat tot 70 mg *p*-synefrine of 40 mg in combinatie met 320 mg cafeïne waarschijnlijk niet zou leiden tot nadelige effecten (Lynch 2013). Waarop deze hoeveelheden zijn gebaseerd is niet duidelijk. Lynch (2013) gaf verder aan dat gezien de halfwaardetijd van *p*-synefrine van ongeveer drie uur, de inname van doses van 100 mg *p*-synefrine of 70 mg *p*-synefrine in combinatie met 400 mg cafeïne verspreid over de dag, niet tot nadelige effecten zou leiden.

Het Duitse BfR heeft een gezondheidsbeoordeling gepubliceerd van sportproducten en producten voor gewichtsverlies die synefrine en cafeïne bevatten (BfR 2012). BfR adviseerde dat de hoeveelheden *Citrus aurantium* die worden ingenomen via deze producten moeten worden gelimiteerd tot hoeveelheden die voorkomen in gewone voedingsmiddelen zoals sinaasappels, die als veilig worden beschouwd. Voor synefrine betekent dit dat maximaal 6,7 mg/dag mag worden ingenomen via een supplement om te garanderen dat de totale inname synefrine, zelfs van frequente gebruikers, niet meer is dan 25,7 mg (95<sup>ste</sup> percentiel van de innameverdeling). BfR gaf aan hiermee de QPS-aanpak van EFSA te volgen. De beoordeling van BfR uit 2012 is nogmaals onderschreven in 2017 (Bakhya et al. 2017a, Bakhya et al. 2017b).

Het Expert Committee on Human Nutrition in Frankrijk concludeerde in 2014 dat het belangrijk was om onderscheid te maken tussen de inname van *p*-synefrine uit voedingssupplementen en uit gewone voedingsmiddelen (citrussap). De Franse bevolking leek geen risico te lopen door de aanwezigheid van *p*-synefrine in een gebalanceerde voeding, die tot 20 mg/dag *p*-synefrine kan bevatten. De conclusies van de risicobeoordeling werden door ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety) overgenomen (ANSES 2014):

- een dosis van 20 mg synefrine per dag, overeenkomend met het 95<sup>ste</sup> percentiel van inname van de Franse volwassen bevolking, kan worden beschouwd als een referentie-inname voor *p*-synefrine die niet moet worden overschreden voor voedingssupplementen;
- veel voedingssupplementen leiden tot een dagelijkse inname die hoger is dan deze referentie-inname; deze voedingssupplementen zijn daarom ongeschikt voor verkoop aan consumenten;
- vermijd combinaties van *p*-synefrine met cafeïne of preparaten die cafeïne bevatten en heb aandacht voor de risico's van het combineren van *p*-synefrine met een stof die cardiovasculaire effecten heeft zoals cafeïne. Voedingssupplementen met dergelijke combinaties van synefrine en cafeïne zijn eveneens ongeschikt voor verkoop aan consumenten;
- een dringend advies tegen de inname van *p*-synefrine door bevolkingsgroepen met een hoger risico van nadelige effecten (personen die een chronische behandeling ondergaan, met name voor hypertensie, hartziekte of depressie), zwangere of lacterende vrouwen, kinderen en adolescenten. De consument moet expliciet worden gewezen op deze informatie;
- het gebruik van preparaten die *p*-synefrine bevatten tijdens fysieke activiteit kan de bloeddruk (tolerantie) veranderen en zo het acute cardiovasculaire risico verhogen. Deze verandering kan worden versterkt door de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren (met name in obese personen of personen met overgewicht die proberen af te vallen). Meer gegevens zijn nodig over het lange termijnrisico van preparaten met *p*-synefrine tijdens fysieke activiteit en over het korte en lange termijnrisico op cardiovasculaire effecten van *p*-synefrine.

Food Standards Australia New Zealand (FSANZ 2015) concludeerde dat de hoogste synefrineconcentratie gevonden in een analytisch onderzoek van 36 voedingsmiddelen bedoeld voor gewichtsverlies (waarvan er twee synefrine

bevatten, respectievelijk 13 en 39 mg/dag), geen indicatie gaf voor gezondheids- en veiligheidszorg. FSANZ stelde vraagtekens bij de klinische relevantie van de relatief kleine bloeddruktoename die werd gerapporteerd door Bui et al. (2006).

In 2015 heeft EFSA een opinie over de veiligheid van cafeïne gepubliceerd (EFSA 2015). Hierbij werden ook energiedranken betrokken die soms *p*-synefrine bevatten. Het EFSA-panel heeft de in de literatuur gerapporteerde effecten van cafeïne, al dan niet in combinatie met onder andere *p*-synefrine, beoordeeld op cardiovasculaire effecten, hydratatie en lichaamstemperatuur bij volwassenen, zowel in rust als na fysieke activiteit. Vanwege het beperkte aantal onderzoeken konden geen conclusies worden getrokken in relatie tot de vraag of *p*-synefrine het acute cardiovasculaire effect of de lange termijneffecten van cafeïne-inname op het cardiovasculaire systeem verandert (EFSA 2015). EFSA concludeerde dat gezaghebbende organisaties tot de conclusie waren gekomen dat doses *p*-synefrine tussen 20 en 27 mg de bloeddruk verhogen en dat dit effect wordt versterkt door de gelijktijdige inname van cafeïne (EFSA 2015). Een meta-analyse liet zien dat een eenmalige cafeïne-inname van 200-300 mg bij personen met hypertensie leidde tot een toename in systolische en diastolische bloeddruk van 8,1 en 5,7 mm Hg respectievelijk. De inname van cafeïne leidde ook bij personen met een normale bloeddruk tot een verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk en het grootste effect werd waargenomen bij personen met hypertensie (EFSA 2015).

EFSA (2015) constateerde dat er geen reden tot zorg is bij eenmalige doses cafeïne tot 200 mg, ook niet wanneer een dergelijke dosis minder dan twee uur voor een intensieve fysieke inspanning wordt ingenomen. Een gebruikelijke cafeïne-inname tot 400 mg/dag geeft ook geen aanleiding tot zorg voor niet zwangere volwassenen (voor zwangere en lacterende vrouwen geldt een maximum van 200 mg/dag). Voor kinderen en adolescenten kon geen veilige dosis worden afgeleid vanwege het ontbreken van voldoende informatie.

### **Statistisch significante effecten en klinische relevantie**

Statistisch significante effecten hoeven niet altijd biologisch relevante effecten te zijn. EFSA heeft een biologisch relevant effect gedefinieerd als "an effect considered by expert judgement as important and meaningful for human, animal, plant or environmental health. It therefore implies a change that may alter how decisions for a specific problem are taken" (EFSA 2011). Een effect wordt beschouwd als 'adverse' als het leidt tot een verandering in morfologie, fysiologie, groei, ontwikkeling, reproductie of levensduur van een organisme, systeem of (sub)populatie die resulteert in een vermindering van de functionele capaciteit om te compenseren voor additionele stress of in een toename van gevoeligheid voor andere invloeden (WHO 2009 in EFSA 2017).

EFSA adviseert om defaultwaarden te gebruiken als het niet mogelijk is een kritische effectgrootte voor een nadelig gezondheidseffect af te leiden. Voor een verandering in de gemiddelde respons voor continue gegevens van proefdieronderzoek kan 5% worden gebruikt (EFSA 2017).

Een hoge bloeddruk is een risicofactor voor hart- en vaatziekten. Bij inspanning loopt de bovendruk langzaam op en daalt de onderdruk. Ongeveer tien minuten na de inspanning moet de bloeddruk genormaliseerd zijn. EFSA (2015) beschouwde het effect van enkelvoudige doses van 200-300 mg cafeïne ingenomen één of twee uur voor een inspanning, die leidden tot een gemiddelde toename in systolische bloeddruk van 8 mm Hg en diastolische bloeddruk van 6 mm Hg, van lage klinische relevantie voor gezonde personen onder normale omstandigheden (EFSA 2015). Rasmussen et al. (2012) onderzochten de effecten van voedingssupplementen op bloeddruk. Deze onderzoekers definieerden een adequaat antihypertensief effect als een gemiddelde afname van de systolische

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

bloeddruk met 9 mm Hg of meer en/of een afname van de diastolische bloeddruk van 5 mm Hg of meer.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

Een toename van de hartslag met 11 slagen per minuut na inname van 46,9 mg *p*-synefrine uit een extract (Haller et al. 2005) of 4,2 slagen per minuut na inname van 54 mg (Bui et al. 2006) gedurende 5-6 uur na inname is voor gezonde personen niet gewenst maar heeft een beperkte klinische relevantie. Uitgaande van een respons van meer dan 5%, kan een toename in systolische bloeddruk van 7,3 mm Hg (Bui et al. 2006) worden beschouwd als een nadelig gezondheidseffect. Alle in de literatuur gepubliceerde onderzoeken, die in dit advies worden genoemd, zijn uitgevoerd met jonge, gezonde volwassenen. Er is geen onderzoek bekend naar effecten van synefrine bevattende extracten bij kinderen of mensen met hypertensie of andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

### **Hoogrisicogroepen**

Een commissie van de Gezondheidsraad heeft een beoordelingskader geformuleerd voor de identificatie van hoogrisicogroepen en een afwegingskader dat in beeld kan brengen welke handelingsopties mogelijk zijn (Gezondheidsraad 2011). Hoog gedoseerde afslankmiddelen en kruidenpreparaten voor sporters die synefrine of octopamine bevatten, worden veelal via internet verkocht. Daarbij richt de verkoper zich voornamelijk tot bodybuilders, sporters en mensen die willen afslanken. Afslanktabletten worden (veelal) genomen door mensen met overgewicht, die mogelijk behoren tot de risicogroep voor hart- en vaatziekten (hoge bloeddruk). Sporters die de middelen gebruiken voor gewichtsvermindering of het verkrijgen van meer energie vormen een risicogroep omdat door inspanning al een extra belasting wordt gelegd op het hart en vaatstelsel. Vanwege de mogelijke interacties tussen stoffen, zijn andere hoogrisicogroepen: kinderen, zwangere en lacterende vrouwen en mensen die sympathicomimetica of monoamino-oxidaseremmers gebruiken of medicijnen voor hun bloeddruk of schildklier.

### **Maatregelen met betrekking tot synefrine/*Citrus aurantium* en cafeïne**

- Zweden en Denemarken vinden synefrine, of planten met een hoog gehalte aan synefrine, niet geschikt als bestanddeel van een levensmiddel (EFSA/ESCO 2009). Enkelvoudige doses van meer dan 160 mg zijn verboden in Zweden als voedingssupplement omdat ze als geneesmiddel worden beschouwd (Hammerling 2006).
- In september 2013 heeft Evira, de Finse voedselveiligheidsautoriteit, voedingssupplementen die synefrine en cafeïne bevatten uit de handel gehaald<sup>7</sup>.
- In het Belgische 'Plantenbesluit'<sup>8</sup> dat op 10 februari 2017 werd gepubliceerd, is onder Lijst 3 (Te notificeren planten indien in voorgedoseerde vorm opgenomen) voor *Citrus aurantium* L. (botanische naam) opgenomen:
  - Familie: Rutaceae
  - Synoniem: *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engl., *Citrus aurantium* L. ssp. *sinensis* L., *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* L., *Citrus aurantium* var. *dulcis*
  - Naam: bittere oranje appelboom curaçao oranjeappel
  - Toegelaten plantendeel of specifieke bereiding: bloem, vrucht, pericarp

<sup>7</sup> <https://www.evira.fi/en/shared-topics/news/food-supplements-containing-synephrine-and-caffeine-withdrawn-from-sale/>

<sup>8</sup> Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. <http://www.ejustice.just.fgov.be/wet/wet.htm>,

- Voorwaarden voor voedingssupplementen met bereidingen van de vrucht: de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid mag niet leiden tot een inname van *para*-synefrine hoger dan 20 mg. Analyse moet aantonen dat de bereiding geen detecteerbare hoeveelheden *meta*-synefrine bevat. De etikettering moet de volgende waarschuwingen bevatten: Niet gebruiken tijdens de zwangerschap of borstvoeding. Niet gebruiken door personen die behandeld worden voor hypertensie. Niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar. Bij tekenen van onrust of nervositeit, de inname van het product stoppen.

Voedingssupplementen moeten in België een notificatieprocedure doorlopen voordat ze op de markt worden gebracht. Producten met een synefrinegehalte van meer dan 20 mg per dagelijkse dosis worden beschouwd als geneesmiddelen.

- Health Canada (Natural Health Products Directorate) heeft consumenten in Canada een aantal keer gewaarschuwd voor producten die *Citrus aurantium* of *p*-synefrine bevatten. Health Canada gaf aan dat 30 mg per dag de maximale toegestane dosis is voor synefrine plus octopamine, dat chemisch en farmacologisch verwant is aan synefrine. De limietwaarde voor *p*-synefrine is ook aangenomen door de Australische Therapeutic Goods Administration (Health Canada, januari 2010). *p*-Octopamine in een maximale dagelijkse dosering van 50 mg werd als acceptabel beschouwd voor gezonde volwassenen (Health Canada 2011). Vanwege het ontbreken van klinisch bewijs om een veilig niveau voor combinaties van synefrine en cafeïne af te leiden, stond Health Canada tot november 2011 geen cafeïne toe in synefrine bevattende producten. Voorts moest worden aangegeven dat voor een gebruik van langer dan acht weken een arts moet worden geraadpleegd. Geen waarschuwing was nodig voor producten die ≤3 mg synefrine plus octopamine in een dagelijkse dosis bevatten. Dit laatste was gebaseerd op een lange geschiedenis van veilig gebruik van bittersinaasappel in de traditionele Chinese geneeskunde van doses van ongeveer 3 mg synefrine per dag. De waarschuwingen die Health Canada geeft, zijn: consulteer een arts bij een cardiovasculaire ziekte of hypertensie, diabetes, prostaataandoeningen, of voorgeschreven geneesmiddelen; inname met cafeïne-bevattende middelen wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van nadelige effecten; consulteer een arts bij zwangerschap of lactatie. In november 2011 heeft Health Canada de maximale toegestane dagelijkse dosis *p*-synefrine verhoogd naar 50 mg voor gezonde volwassenen of 40 mg plus 320 mg cafeïne (Health Canada 2011, Stohs et al. 2011c).
- Op 12 april 2012 heeft het Franse National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) besloten tot een verbod op het gebruik van drie planten en 26 actieve stoffen in afslankpreparaten bereid in apotheken (gepubliceerd op 10 juni 2012). ANSM stelde: "deze preparaten hebben geen bewezen doeltreffendheid en kunnen de patiënt blootstellen aan gezondheidsrisico's". Synefrine en de groene vruchten van *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* (syn. *Citrus aurantium* L. var. *amara*) behoren tot de stoffen en planten die zijn verboden in de preparaten. ANSES adviseerde in 2014 dat de inname van *p*-synefrine uit supplementen onder 20 mg/dag moet blijven en synefrine niet in combinatie met cafeïne te gebruiken. ANSES adviseerde ook het gebruik van preparaten met synefrine gedurende fysieke inspanning en door gevoelige personen (mensen met bepaalde medicatie, zwangere of lacterende vrouwen, kinderen en adolescenten) te vermijden.
- In de Verenigde Staten adviseert het National Center for Complementary and Integrative Health van het National Institute of Health (NIH) dat, vanwege een gebrek aan bewijs van veiligheid, zwangere en lacterende vrouwen het gebruik van producten die bittersinaasappel bevatten, dienen te vermijden<sup>9</sup>. Olie, extract, schil, bloemen en blad van *Citrus aurantium* zijn opgenomen in de

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

<sup>9</sup> <https://nccih.nih.gov/health/bitterorange>

voedseladditievendatabase als zijnde Generally Recognized as Safe (GRAS). Het volume sap van *Citrus aurantium* dat mag worden toegevoegd aan bevroren, geconcentreerd sinaasappelsap, mag niet meer dan 5% zijn (FDA 21CFR146.146). Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze en andere veiligheidsrichtlijnen zijn opgesteld door US FDA toen er nog geen extracten van *Citrus aurantium* met concentraties *p*-synefrine tot 6% op de markt waren.

- In Australië en Nieuw-Zeeland is oxedrine geïdentificeerd als S4 (prescription only medicines) voor preparaten met een aanbevolen dagelijkse dosis van meer dan 30 mg.

De Belgische Hoge Gezondheidsraad heeft in 2012 aanbevolen dat de hoeveelheid cafeïne die via een voedingssupplement of via een ander product waaraan cafeïne is toegevoegd, wordt opgenomen, beperkt wordt tot 80 mg cafeïne per dagelijkse portie. Tevens zou op het etiket van deze producten een waarschuwing moeten staan die ertoe aanspoort om het aantal verbruikte eenheden per dag te beperken, bijvoorbeeld "niet meer dan X eenheden/dag verbruiken". Tenslotte zou, zodra de aanbevolen dagelijkse portie tot gevolg heeft dat de waarde van 80 mg cafeïne wordt bereikt, de volgende vermelding op het etiket moeten staan: "niet geschikt voor kinderen, zwangere of lacterende vrouwen en cafeïnegevoelige personen" (Hoge Gezondheidsraad 2012). Dit advies is in België omgezet in een Ministerieel besluit tot wijziging van het ministerieel besluit van 19 februari 2009 betreffende de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen bevatten dan nutriënten en planten of plantenbereidingen.

De Europese verordening 'Voedselinformatie aan consumenten' (Verordening (EU) nr. 1169/2011) regelt dat de volgende verplichte informatie op het etiket moet worden opgenomen, met uitzondering van dranken op basis van koffie en thee.

- Op het etiket van dranken met meer dan 150 milligram cafeïne per liter, moet het cafeïnegehalte in mg/100 ml staan en de melding 'Hoog cafeïnegehalte. Niet aanbevolen voor kinderen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven'.
- Op het etiket van andere voedingsmiddelen waaraan cafeïne is toegevoegd, moet het cafeïnegehalte in mg/100ml vermeld staan. Deze producten krijgen de melding 'Bevat cafeïne. Niet aanbevolen voor kinderen en zwangere vrouwen'.
- Voor voedingssupplementen wordt het cafeïnegehalte uitgedrukt per dagelijkse aanbevolen portie.

Het Warenwetbesluit Bereiding en behandeling levensmiddelen bepaalt dat frisdrank niet meer dan 350 mg cafeïne per liter mag bevatten.

### Gezondheidsclaims

Er zijn geen claims ingediend voor synefrine. Claims met betrekking tot *Citrus aurantium* zijn ingediend maar nog niet beoordeeld door EFSA.

### Samenvatting

- Synefrine komt voor in citrusvruchten. Er zijn drie positionele isomeren van synefrine (*para*-, *meta*- en *ortho*-synefrine) met elk twee optische isomeren (- of +). De hoogste concentraties *p*-synefrine, en voornamelijk in de (-)-vorm, komen voor in *Citrus aurantium* (bittersinaasappel). *m*-Synefrine komt niet voor in citrusvruchten; het wordt toegepast in geneesmiddelen. *o*-Synefrine komt niet voor in de natuur en wordt niet toegepast in voedings- of geneesmiddelen.
- Synefrine kan een effect hebben op het hart en bloedvatenstelsel. Het wordt medicinaal toegepast als sympathicomimeticum in de vorm van *m*-synefrine, onder andere in oogdruppels en neusspray als bloedvatvernauwer.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

- In de wetenschappelijke literatuur is een aantal gevallen beschreven van ernstige effecten die werden geassocieerd met de inname van preparaten die synefrine bevatten. In de meeste gevallen ging het om preparaten van synefrine, cafeïne, en andere stoffen. Extracten van *Citrus aurantium* bevatten naast synefrine ook octopamine.
- In de traditionele Chinese geneeskunde worden *Citrus*-soorten voorgeschreven met een geschatte, totale dagelijkse dosis tot 22,5 mg synefrine. De gemiddelde inname in Duitsland en Frankrijk van synefrine uit voedingsmiddelen was 6-7 mg/dag, oplopend tot 20-26 mg/dag. Voor Nederland zijn geen innameschattingen uitgevoerd. Volgens de Qualified Presumption of Safety (QPS)-aanpak van EFSA is de inname van synefrine als veilig te beschouwen mits deze niet de inname uit voedingsmiddelen overschrijdt.
- Proefdieronderzoek met synefrine of *Citrus aurantium*-extracten is uitgevoerd met hoge concentraties. Deze onderzoeken lieten na toediening effecten op bloeddruk en hartslag zien met significante, grotere effecten van *Citrus aurantium*-extracten (die synefrine bevatten) dan synefrine (als zuivere stof) en na fysieke activiteit.
- Verschillende onderzoeken bij de mens met eenmalige doses *p*-synefrine uit *Citrus aurantium*-extracten tot en met 27 mg/dag leidden niet tot nadelige gezondheidseffecten. Kleine effecten op de bloeddruk en/of hartslag werden waargenomen vanaf eenmalige innamen van 47 en 54 mg *p*-synefrine uit extracten. Echter onderzoeken met eenmalige doses van 49 en 50 mg *p*-synefrine lieten geen nadelige gezondheidseffecten zien.
- Er is slechts één onderzoek uitgevoerd gedurende langere tijd (60 dagen) met 100 mg *p*-synefrine (uit extract) per dag. Dit leidde niet tot gezondheidseffecten. Er zijn onvoldoende toxiciteitsgegevens van synefrine en *Citrus aurantium*-extracten na langdurige inname.
- Inname van *p*-synefrine in combinatie met cafeïne leidde tot effecten op bloeddruk en hartslag bij kleine (eenmalig 5,5 mg) hoeveelheden synefrine. Het effect van een gecombineerde of gelijktijdige inname van synefrine met cafeïne is onvoldoende onderzocht om conclusies te kunnen trekken.
- Schadelijke effecten van synefrine en octopamine op het hart- en vaatstelsel kunnen worden versterkt wanneer deze stoffen in combinatie worden gebruikt of wanneer synefrine in combinatie met geneesmiddelen wordt gebruikt. Synefrine en octopamine worden afgebroken door monoamino-oxidasen (MAO) waardoor ze elkaars afbraak kunnen remmen en elkaars werking kunnen versterken.
- 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 en mensen die sympathicomimetica, monoamino-oxidaseremmers of medicijnen voor hun bloeddruk of schildklier gebruiken.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

#### Literatuur

- Allison DB, Cutter G, Poehlman ET, Moore DR, Barnes S. Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain? *Int J Obesity* 2005;29:443-446.
- ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety). Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence in food supplements of *p*-synephrine or ingredients obtained from *Citrus* spp. fruits containing this substance. ANSES Opinion Request No 2012-SA-0200. Maisons-Alfort Cedex: ANSES, 14 March 2014.
- Arbo MD, Larentis ER, Linck VM, Aboy AL, Pimentel AL, Henriques AT, Dallegrave E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP. Concentrations of *p*-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute

- toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and *p*-synephrine. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2770-2775.
- Arbo MD, Schmitt GC, Limberger MF, Charao MF, Moro AM, Ribeiro GL, Dallegrove E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP. Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) extract and *p*-synephrine in mice. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54:114-117.
  - Avula B, Upparapalli SK, Khan IA. Simultaneous analysis of adrenergic amines and flavonoids in Citrus peel jams and fruit juices by liquid chromatography: part 2. *J AOAC Internat* 2007;90:633-640.
  - Bakhiya N, Ziegenhagen R, Hirsch-Ernst KI, Dusemund B, Richter K, Schultrich K, Pevny S, Schäfer B, Lampen A. Phytochemical compounds in sport nutrition: Synephrine and hydroxycitric acid (HCA) as examples for evaluation of possible health risks. *Molec Nutr Food Res* 2017, accepted article, 13 Feb 2017a.
  - Bakhiya N, Dusemund B, Richter K, Lindtner O, Hirsch-Ernst KI, Schäfer B, Lampen A. Gesundheitlichen Risiken von Synephrin in Nahrungsergänzungsmitteln. *Bundesgesundheitsblatt* 2017b;60:323-331.
  - BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung). Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. BfR Opinion No. 004/2013, 16 November 2012.
  - BGA/BfArM. Aurantii pericarpium (Pomeranzenschale). BGA/BfArM (Kommission E), *Bundesanzeiger*, Heftnummer: 193a, 15.10.1987; Berichtigung Heftnummer: 50a, 13.03.
  - Blumenthal M. Bitter orange peel and synephrine: Part 1 & Part 2. *HerbalGram* 2005;66:0 (web-only exclusive). <http://content.herbalgram.org/abc/herbalgram/articleview.asp?a=2833&p=Y>.
  - Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clinic Proc* 2005;80(4): 541-545.
  - Bovee TFH, Mol HGJ, Bienenmann-Ploum ME, Heskamp HH, van Bruchem GD, van Ginkel LA, Kooijman M, Lasaroms JJP, van Dam R, Hoogenboom RLAP. Dietary supplement for energy and reduced appetite containing the  $\beta$ -agonist isopropyltopamine leads to heart problems and hospitalisations. *Food Add Contam: Part A* 2016;33(5):749-759.
  - Briones AV, Sashida Y, Nonato M, Bonifacio TA, Villanueva MA, Sison FM, Rabang BC, Paras YC, Estrella RR, Gayomali CP. Synephrine: an adrenergic drug from Calamansi wastes. *Philipp J Sci* 1995;124(4):311-325.
  - Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacotherapy* 2006;40:53-57.
  - Dharmananda S. Synephrine: Is Chih-shih (Zbishi) toxic? Portland, Oregon: Institute for Traditional Medicine.
  - EFSA Scientific Committee. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements, on request of EFSA. *EFSA J* 2009;7(9):1249. 19 pp.
  - EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on Statistical significance and biological relevance. *EFSA J* 2011;9(9):2372.
  - EFSA. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA J* 2012;10(5):2663.
  - EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J* 2015;13(5):4102, 120 pp.
  - EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. *EFSA J* 2014;12(3):3593, 38 pp.
  - EFSA/ESCO. Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. ESCO working group on botanicals and botanical preparations. *EFSA J* 2009;7(9):280-384.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

- EFSA Scientific Committee. Guidance on the assessment of the biological relevance of data in scientific assessments. EFSA J 2017;15(8):4970.
- Fragki S, Razenberg L, Jeurissen S. Update on the risk assessment of synephrine. Memo-confidential. Bilthoven: RIVM, februari 2017.\*
- FSANZ (Foods Standards Australia New Zealand). Risk assessment of oxedrine in foods intended to promote weight loss. October 2015.
- Gezondheidsraad. Leidraad voor identificatie en bescherming van hoogrisicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011. Publicatienr. 2011/39. ISBN 978-90-5549-882-6.
- Gougeon R, Harrigan K, Tremblay JF, Hedrei P, Lamarche M, Morais JA. Increase in the thermic effect of food in women by adrenergic amines extracted from *Citrus aurantium*. Obesity Res 2005;13:1187-1194.
- Greenway F, de Jonge-Levitan L, Martin C, Roberts A, Grundy I, Parker C. Dietary herbal supplements with phenylephrine for weight loss. J Med Food 2006;9(4):572-578.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. Clin Pharmacol Therapy 2004;76(5):428-440.
- Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, Limdi N, Perumean-Chaney S, Allison DB. Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. Obesity Rev 2006;7:79-88.
- Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. Am J Med 2005;118:998-1003.
- Haller CA, Duan M, Jacob P, Benowitz N. Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. Br J Clin Pharmacol 2008;65:833-840.
- Hammerling U. Synephrine as a dietary supplement. Overview of pharmacological and toxicological effects of synephrine (and also synephrine/caffeine) and risk/benefit assessment of synephrine in dietary supplements. Uppsala: National Food Association, Risk/benefit department, 17 April 2012.
- Hansen DK, George NI, White GE, Abdel-Rahman A, Pellicore LS, Fabricant D. Cardiovascular toxicity of *Citrus aurantium* in exercised rats. Cardiovasc Toxicol 2013;13:208-219.
- Hansen DK, George NI, White GE, Pellicore LS, Abdel-Rahman A, Fabricant D. Physiological effect following administration of *Citrus aurantium* for 28 days in rats. Toxicol Appl Pharmacol 2012;261:236-247.
- Health Canada. Canadian Adverse Reaction Newsletter 2007;17(2).
- Health Canada. Notice. Guidelines for the use of synephrine in natural health products. January 2010.
- Health Canada. Synephrine, Octopamine and Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report. Prepared by Robin Marles, 2011.
- Hengstmann JH, Aulepp H. Pharmakokinetik und Metabolismus von 3H-Synephrin (Pharmacokinetics and metabolism of 3H-synephrine). Arzneimittelforschung 1978;28(12):2326-2331.
- Hoge Gezondheidsraad. Advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8689. Gebruik van cafeïne in voedingsmiddelen, 11 januari 2012.
- Holmes RO, Tavee J. Vasospasm and stroke attributable to ephedra-free xenadrine: case report. Military Med J 2008;173(7):708-710.
- Jeurissen SMF, Martena MJ, Huigen YM. Aanbevelingen voor Warenwetbesluit Kruidenpreparaten naar aanleiding van RIVM (brief)rapporten voor VWS en VWA, 8 juni 2011. Kennisvraag: 5.1.21/Project: V/320030 Kruiden – beleidsondersteuning VWS. Product: 13042A00.
- Jeurissen S. Beoordeling aanvullende informatie naar aanleiding van ROW Kruidenpreparaten over voorgenomen wijziging Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Bilthoven: RIVM, 8 januari 2013.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539



- Jordan S, Murty M, Pilon K. Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. Canadian Adverse Reaction Newsletter 2004;14(4):3-4.
- Jung YP, Earnest CP, Koozehchian M, Cho M, Barringer N, Walker D, Rasmussen C, Greenwood M, Murano PS, Kreider RB. Effects of ingesting a pre-workout dietary supplement with and without synephrine for 8 weeks on training adaptations in resistance-trained males. J Internat Soc Sports Nutr 2017;14:1.
- Kaats GR, Miller H, Preuss HG, Stohs SJ. A 60 day double-blind, placebo-controlled safety study involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract. Food Chem Toxicol 2013;55:358-362.
- Lynch B. Review of the safety data available on *p*-synephrine, caffeine, and *p*-synephrine-caffeine containing combination products. Canada: Intertek Cantox, 2013.
- McGuffin M. Media spins numbers on bitter orange AERs based on erroneous information from FDA review. Finds all but one "Report" associated with ephedrine or caffeine. HerbalGram 2006;69:52-55.
- Min B, Cios D, Kluger J, White CM. Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. Pharmacotherapy 2005;25:1719-1724.
- NTP/NIEHS. National Toxicology Program (NTP) and National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Bitter orange (*Citrus aurantium* var. *amara*) extracts and constituents ( $\pm$ )-*p*-synephrine [CAS No. 94-08-5] and ( $\pm$ )-*p*-octopamine [CAS No. 104-14-3]. Review of toxicological literature. Research Triangle Park, North Carolina: Integrated Laboratory Systems, Inc, June 2004.
- Pelgrom SMGJ, van de Ven BM. Synephrine. Advies t.b.v. de Keuringsdienst van Waren. Bijlage bij brief 030208/03 SIR MPR/ph, 18 maart 2003.\*
- Pelgrom SMGJ. Advies inzake kruidenpreparaten die synephrine bevatten, danwel synephrine gecombineerd met cafeïne en/of wilgenbast. RIVM-SIR adviesrapport 09684A00. Bilthoven: RIVM, 2005. Beschikbaar via: <http://www.row.minvws.nl/upload/row/beoordeling%20synephrine,%20cafeine,%20wilgenbast.pdf>.\*
- Penzak SR, Jann MW, Cold JA, Hon YY, Desai HD, Gurley BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. J Clin Pharmacol 2001;41:1059-1063.
- Rasmussen CB, Glisson JK, Minor DS. Dietary supplements and hypertension: potential benefits and precautions. J Clin Hypertension 2012;14(7):467-471.
- Ratamess NA, Busj JA, Kang J, Kraemer WJ, Stohs SJ, Nocera VG, Leise MD, Diamond KB, Campbell SC, Miller HB, Faigenbaum AD. The effects of supplementation with *p*-synephrine alone and in combination with caffeine on metabolic, lipolytic, and cardiovascular responses during resistance exercise. J Am Coll Nutr 2016;35(8):657-669.
- RIVM. Synephrine. Advies t.b.v. de Keuringsdienst van Waren. Bijlage bij brief 030208/03 SIR MPR/ph. Bilthoven: RIVM, 18 maart 2003.
- Santana J, Sharpless KE, Nelson BC. Determination of *para*-synephrine and *meta*-synephrine positional isomers in bitter orange-containing dietary supplements by LC/UV and LC/MS/MS. Food Chem 2008;109:675-682.
- Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. Review article. Drugs 1995;49(1):37-50.
- Schmitt GC, Arbo MD, Lorensi AL, Maciel ES, Krahn CL, Mariotti KC, Dallegre E, Leal MB, Limberger RP. Toxicological effects of a mixture used in weight loss products: *p*-synephrine associated with ephedrine, salicin, and caffeine. Int J Toxicol 2012;31(2):184-191.
- Seifert JG, Nelson A, Devonish J, Burke ER, Stohs SJ. Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans. Int J Med Sci 2011;8:192-197.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

- Shara M, Stohs SJ, Mukattash TL. Cardiovascular safety of oral *p*-synephrine (bitter orange) in healthy subjects: a randomized placebo-controlled cross-over clinical trial. *Phytother Res* 2016;30:842-847.
- Stohs SJ. Safety, efficacy, and mechanistic studies regarding *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and *p*-synephrine. *Phytother Res* 2017;31:1463-1474.
- Stohs SJ, Preuss HG, Keith SC, Keith PL, Miller H, Kaats GR. Effects of *p*-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *Int J Med Sci* 2011a;8:295-301.
- Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid *p*-synephrine. *Int J Med Sci* 2012;9(7):527-538.
- Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the receptor-binding properties of *p*-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxidative Med Cellular Longevity* 2011b:9.
- Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. The safety of *Citrus aurantium* (bitter orange) and its primary protoalkaloid *p*-synephrine. *Phytother Res* 2011c;25:1421-1428.
- Stohs SJ, Preuss HG. Stereochemical and pharmacological differences between naturally occurring *p*-synephrine and synthetic *p*-synephrine. *J Funct Foods* 2012;4:2-5.
- Stohs SJ, Ratamess NA. Effects of *p*-synephrine in combination with caffeine: a review. *Nutrition and Dietary Supplements* 2017;9:87-96.
- Stohs SJ. Questionable conclusions in the article "Cardiovascular toxicity of *Citrus aurantium* in exercised rats. *Cardiovasc Toxicol* 2013;13:180-181.
- Sultan S, Spector J, Mitchell RM. Ischemic colitis associated with use of a bitter orange-containing dietary weight-loss supplement. *Mayo Clinic Proc* 2009;81(12):1630-1631. doi:10.4065/81.12.1630.
- Thomas JE, Munir JA, McIntyre PZ, Ferguson MA. STEMI in a 24-Year-Old Man after Use of a Synephrine-Containing Dietary Supplement: A Case Report and Review of the Literature. *Tex Heart Inst J* 2009;36(6):586-590.
- Ulbricht C, Costa D, Giese N, Isaac R, Liu A, Liu Y, Osho O, Poon L, Rusie E, Stock T, Weissner W, Windsor RC. An evidence-based systematic review of bitter orange (*Citrus aurantium*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* 2013;10(4):391-431.
- Venhuis B, Keizers P, van Riel A, de Kaste D. A cocktail of synthetic stimulants found in a dietary supplement associated with serious adverse events. *Drug Test Anal* 2014;6:578-581.
- Wit-Bos L de, Jeurissen S, Mol H. Achtergrondinformatie mogelijke wijziging Warenwetbesluit Kruidenpreparaten m.b.t. synephrine en *Citrus aurantium*. Bilthoven: RIVM, 2015.\*

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

27 februari 2018

**Onze referentie**

TRCNVWA/BuRO/2018/1539

\* De informatie uit deze publicaties is samengevoegd en geactualiseerd in: Tiesjema G, Jeurissen S, de Wit, L, Mol H, Fragki S, Razenberg L. Risk assessment of synephrine. Bilthoven: RIVM, 2017. RIVM report 2017-0069.