

- ¹¹ Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Genève: World Health Organization; 1968.
- ¹² Snowdon SK, Stewart-Brown SL. Preschool vision screening. Health Technol Assess 1997;1:i-iv;1-83.
- ¹³ Simons K, Preslan M. Natural history of amblyopia untreated owing to lack of compliance. Br J Ophthalmol 1999;83:582-7.
- ¹⁴ Newman DK, East MM. Prevalence of amblyopia among defaulters of preschool vision screening. Ophthalmic Epidemiol 2000;7:67-71.
- ¹⁵ Sjöstrand J, Abrahamsson M. Prevention of amblyopia and the concept of cure. Eur J Ophthalmol 1997;7:121-9.
- ¹⁶ Bowman RJC, Williamson TH, Andrews RGL, Aitchison TC, Dutton GN. An inner city preschool visual screening programme: long-term visual results. Br J Ophthalmol 1998;82:543-8.
- ¹⁷ Lantau VK. Early visual screening at age 1, 9, 18 and 30 months with the VOV-method. Instruction of the method by orthoptists to all community doctors in the Netherlands. In: Transactions 20th Meeting European Strabismological Association. Brussel; 1992. p. 339-42.
- ¹⁸ Brouwers-de Jong EA, Burgmeijer RJ, Laurent de Angulo MS, redacteuren. Handboek bij het vernieuwde Van Wiechen-onderzoek. Assen: Van Gorcum; 1996.
- ¹⁹ Juttman R. The Rotterdam AMblyopia Screening Effectiveness Study (RAMSES): compliance and predictive value in the first 2 years. Br J Ophthalmol 2001;85:1332-5.
- ²⁰ Ohlsson J, Villarreal G, et al. Screening merits of the Lang II, Frisby, Randot, Titmus and TNO stereo tests. J AAPOS 2001;5:316-22.
- ²¹ Boersma-Slütter W, Kuijpers J. Verbetering van opsporing van amblyopie. Tijdschr Sociale Gezondheidszorg 1990;68:396.
- ²² Hirasing RA, Wilbrink A. Opsporing van amblyopie bij kleuters met de TNO-diepteziestest. Ned Tijdschr Geneesk 1990;134:1505-8.
- ²³ Wiersma TJ, Cleveringa JP, Oltheten JMT, Blom GH, Baggen MEJM, Assendelft WJJ. Samenvatting van de standaard 'Refractieafwijkingen' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1781-4.
- ²⁴ Schlingemann RO, Brink HMA, Völker-Dieben HJM. De standaard 'Refractieafwijkingen' van het Nederlands Huisartsen Genootschap: reactie vanuit de oogheelkunde. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1771-4.
- ²⁵ Buiting E, Pijpers FIM. Wijs verwijzen. Van het consultatiebureau rechtstreeks naar de tweede lijn. Medisch Contact 2002;57:757.
- ²⁶ Schalijs-Delfos NE. Preterm birth: eyes at risk?! [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 1999.
- ²⁷ Evenhuis HM. Mensen met een verstandelijke handicap: normale burgers, bijzondere patiënten [oratie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2001.

Aanvaard op 22 april 2003

Gezondheidsrisico's door *Ephedra* in voedingssupplementen

A.J.H.P.VAN RIEL, I.DE VRIES EN J.MEULENBELT

Ephedra-soorten zijn woestijnplanten die een mengsel van efedrineachtige alkaloiden bevatten. Deze alkaloiden werken sympathicomimetisch. Voedingssupplementen waarin *Ephedra*-soorten verwerkt zijn, zijn regelmatig in de publiciteit. Bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) zijn duizenden meldingen bekend van bijwerkingen van *Ephedra*-preparaten. Van de meldingen betroffen 22 ernstige bijwerkingen, waaronder 2 overlijdensgevallen, 3 hartinfarcten, 9 beroerten, 3 convulsieve aanvallen en 5 patiënten met psychiatrische problematiek.¹ Het overlijden van de beroemde honkballer Steve Bechler in februari van dit jaar wordt in verband gebracht met *Ephedra*-gebruik en heeft de media-aandacht voor de risico's van deze middelen doen toenemen. In Nederland heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg in 2001 twee meldingen ontvangen van gezondheidsklachten na gebruik van afslankmiddelen met *Ephedra*.²

Ook het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) ziet de laatste jaren een toename van het aantal informatieverzoeken betreffende *Ephedra*-preparaten; het aantal vragen nam toe van enkele vragen per jaar in 1998 tot 61 vragen in 2002.³ De meeste vragen gingen over afslankpreparaten, veelal met in de pro-

SAMENVATTING

– Het gebruik van kruidenmiddelen die *Ephedra* bevatten, neemt de laatste jaren toe en daarmee ook het aantal meldingen van gezondheidsklachten.

– *Ephedra*-producten worden gebruikt als afslankmiddel, (sport)prestatieverbeterend middel, stimulerend middel bij langdurige werkzaamheden en als plantaardige ecstasyvervanger op feesten.

– Gezondheidseffecten die gezien worden door *Ephedra*-gebruik zijn onder andere onrust, agitatie, tachycardie en palpitaties.

– De belangrijkste risicofactoren zijn de relatief hoge gehalten *Ephedra*-alkaloiden in de verkrijgbare producten, de wisselende concentraties binnen verschillende partijen van hetzelfde product, de relatief grote kans op vrijwillige overdosering ten einde een beter resultaat te verkrijgen en het optreden van interacties bij gelijktijdig gebruik van andere stimulantia en medicijnen.

ductnaam de term 'stack' of 'stacker'. De toename in het aantal vragen was aanleiding om de gezondheidsrisico's van het gebruik van deze middelen nader te bestuderen. Een aantal van de preparaten staat genoemd in de tabel en wordt geïllustreerd in de figuur.

KLINIEK

Symptomen die na overdosering met *Ephedra* vooral gezien worden, zijn onrust, agitatie, tachycardie en palpitaties (ventriculaire extrasystolen). Het NVIC heeft meldingen ontvangen waarbij deze symptomen tot 48 h na een overdosering aanwezig bleven. Het therapeutisch beleid bestaat uit symptomatische behandeling.

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbak 104, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Mw.ir.A.J.H.P.van Riel, bioloog-toxicoloog; I.de Vries, internist-toxicoloog en dr.J.Meulenbelt, internist-intensivist-toxicoloog (beiden tevens: UMC Utrecht, Zorgeenheid Acute Geneeskunde en Infectieziekten, Intensive Care Klinische Toxicologie, Utrecht).

Correspondentieadres: mw.ir.A.J.H.P.van Riel (antoinette.van.riel@rivm.nl).

Overzicht van wetenschappelijke en voorbeelden van triviale namen die op verpakkingen van *Ephedra*-bevattende producten gebruikt worden; gezien de veelheid aan producten en de snel veranderende markt is dit overzicht niet compleet

planten met <i>Ephedra</i> -alkaloïden	producten met <i>Ephedra</i> -alkaloïden
<i>Ephedra</i> -species	5th gear; Speder
<i>Ephedra vulgaris</i>	Adrenerlin; Stack booster 1
<i>Ephedra viridis</i>	Animal Cuts; Stack II
<i>Ephedra equisetina</i>	Anorex; Stack 5
<i>Ephedra californica</i>	Diet Fuel; Stacker 2
<i>Ephedra viridis</i>	E-booster*; Stacker 3
Ma Huang	Eclipse*; Stacker 4
Hwang	Exiter*; Stargate*
mormon tea	Googoo; Super Cap Herbal Energizer
jointfir	Hit Energy*; Super Stacker
zeedruif	Kryptonite*; Ultra Boost Herbal Dynamite
<i>Sida</i> -species	Lipotrex; X-112
<i>Sida acuta</i>	Megaboost; Xenadrine
<i>Sida rhombifolia</i>	Ripped Fuel; Xtenzion
<i>Sida cordifolia</i>	Simply Diet; Yellow Jacket
<i>Citrus aurantium</i> (bevat synef(ed)rine) bitter orange	Smart Caps; Yellow Sub Space E

*Zie de figuur.

EPHEDRA-BEVATTENDE MIDDELEN

De stof efedrine is verkrijgbaar in de vorm van geregistreerde geneesmiddelen en wordt uitsluitend op voorschrift van een arts gebruikt als bronchusverwijdend en antihypotensief middel.

Ephedra-bevattende voedingssupplementen worden verkocht als zogenaamde 'energizers', die gekenmerkt worden als 'euforiserend', 'stimulerend' en '(sport)prestatieverhogend'. In een productomschrijving is te lezen dat deze producten 'een superdosis energie' en 'een heerlijk high en tintelend gevoel' geven. Over een ander product wordt geschreven: '... geeft je het gevoel dat je op een circuit rijdt zonder bochten. Door de combinatie van *Ephedra* en cafeïne kun je feesten in de hoogste versnelling. Terugschakelen is niet nodig want je blijft tot het einde hard gaan.' Bij gebruik als afslankmiddel zouden 'de kilo's er afvliegen' en worden *Ephedra*-preparaten als 'bijzonder krachtige fatburners' aangeprezen.

In smartshops worden gedroogde plantendelen van *Ephedra*-soorten aangeboden. Deze kunnen gebruikt worden om thee van te zetten of om te roken. Geconcentreerde plantaardige extracten van *Ephedra*-soorten bevatten beduidend hogere concentraties alkaloiden dan onbewerkte plantendelen. Deze extracten worden verwerkt in vrij verkrijgbare preparaten die in pil- en capsulevorm worden verkocht als afslankmiddel, prestatieverhogend middel en zogenaamde 'herbal XTC's' (kruidenmixen die het effect van methyleendioxymetamfetamine (MDMA) zouden imiteren).⁴

Samenstelling. Onderzoek binnen het RIVM wijst uit dat de gehalten op de verpakking niet altijd overeenkomen met de werkelijke gehalten; diverse onderzochte monsters bevatten meer *Ephedra*-alkaloïden dan op het etiket vermeld wordt. Door de verhouding te bepalen tussen de verschillende *Ephedra*-alkaloïden kan vastgesteld worden of de bron van de alkaloiden al dan niet plantaardig is. Via deze methode kan ook eventuele toevoeging van synthetische alkaloiden aan de plantaardige extracten aangetoond worden. Van diverse producten (14% van de onderzochte preparaten) die aangeprezen werden als zijnde 'van plantaardige oorsprong', werd op deze wijze aangetoond dat dit niet of niet geheel het geval was. Veel van de preparaten bevatten naast *Ephedra*-bestanddelen ook andere stimulantia, vooral andere efedrineachtige en cafeïne (ook in de vorm van guarana en kolanoot), waardoor de werking versterkt wordt. De gehalten werkzame stof kunnen variëren tussen verschillende partijen van hetzelfde product, waardoor de gebruikers ongemerkt aan uiteenlopende doses blootgesteld worden.⁵ Dit gebrek aan kwaliteitsgarantie kan ook voor andere niet-geregistreerde kruidenmiddelen een rol spelen.

Interacties. Het optreden van interacties met andere (genees)middelen die de gebruiker tot zich neemt, is een relevant risico. Bij gelijktijdig gebruik van *Ephedra*-preparaten en andere stimulantia (met name xanthine-derivaten als cafeïne en andere sympathicomimetica) of monoamineoxidase(MAO)-remmers kunnen tachycardie, ernstige hypertensie en hyperthermie ontstaan. De behandelend arts kan een preventieve rol spelen indien hij of zij bij het voorschrijven van geneesmiddelen bij de



Enkele voorbeelden van producten die *Ephedra*-alkaloïden bevatten; de plastic potjes bevatten tabletten of capsules (foto: Nationaal Vergiftiging Informatie Centrum).

afwegingen ook aandacht besteedt aan het gebruik van zelfzorgmiddelen. Patiënten bespreken uit zichzelf vaak niet met de arts wat zij aan zelfzorgmiddelen gebruiken. Het aantal vrij verkrijgbare preparaten waarin stimulantia verwerkt zijn, neemt toe, hetgeen de kans op gelijktijdig gebruik en daaruit volgende interacties vergroot.

GEZONDHEIDSEFFECTEN

De farmacologische activiteit van de *Ephedra*-alkaloïden is goed vergelijkbaar met die van efedrine. Voor een inschatting van de risico's op gezondheidseffecten hebben wij dan ook de vergelijking gemaakt van de totale gehalten *Ephedra*-alkaloïden (hieronder vallen bijvoorbeeld efedrine, pseudo-efedrine en synef(ed)rine) met de gebruikelijke doses van efedrine.

Bijwerkingen. De hoogste therapeutische dosis efedrine voor patiënten ligt rond de 50 mg. Bij deze dosis kunnen bij gezonde personen bijwerkingen als rusteloosheid, tachycardie en hartkloppingen optreden. Uit onderzoek blijkt dat bij *Ephedra*-gebruik de kans op bijwerkingen 100 tot 720 maal zo groot is als bij gebruik van de kruidenmiddelen kava (*Piper methysticum*) en *Ginkgo biloba*.⁶ Uit dezelfde studie blijkt dat de verkoop van *Ephedra*-preparaten in de Verenigde Staten krap 1% vormt van de totale kruidenmiddelenverkoop, terwijl deze *Ephedra*-preparaten verantwoordelijk zijn voor 64% van de gerapporteerde bijwerkingen door kruidenmiddelen.⁶ De FDA hanteert dan ook een norm van maximaal 8 mg *Ephedra*-alkaloïden per dosering en stelt dat gebruiksvorschriften die leiden tot inname van meer dan 24 mg per dag niet veilig zijn.

Dosering. Gezien de farmacologische eigenschappen van *Ephedra*-alkaloïden lijkt een dagdosering van circa 25 mg acceptabel, onder voorwaarde dat daarbij geen andere stimulantia gebruikt worden. Als de analyse-resultaten uit het RIVM-onderzoek vergeleken worden met de hoeveelheid van 25 mg *Ephedra*-alkaloïden per dosering, blijkt dat 36% van de geanalyseerde preparaten een hoger gehalte bevat (zelfs tot 75 mg per dosering). De gebruiksvorschriften adviseren in 13% van de instructies inname van meer dan 150 mg per dag en bij enkele producten (8%) zelfs meer dan 200 mg, met een uitschieter naar 394 mg per etmaal.⁵

In recenter op de markt verschenen *Ephedra*-producten hebben de fabrikanten het alkaloidengehalte reeds verlaagd naar minder dan 25 mg per dosis. Deze verlaaging wordt in veel producten echter tenietgedaan door toevoeging van extracten van andere planten, zoals *Sida*-soorten en *Citrus aurantium*. Deze bevatten eveneens *Ephedra*-alkaloïden, waardoor het totale gehalte *Ephedra*-alkaloïden niet verlaagd wordt. Gezien de bedoelde toepassingen van deze producten (afslanken, bodybuilding, vergroten van het uithoudingsvermogen bij onder anderen feestende jongeren en vrachtwagenchauffeurs) is het risico op oneigenlijk gebruik en dienengevolge overdosering reëel. Sommige gebruikers willen immers bij voorkeur zo snel mogelijk zo veel mogelijk effect zien; dan neemt men gemakkelijk enkele pilletjes extra.

MAATREGELEN

Ephedra-preparaten brengen een gezondheidsrisico met zich mee. Recent heeft de ministerraad ingestemd met het voorstel van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de *Ephedra*-preparaten over 3 jaar te verbieden (persbericht Ministerraad 'Kruidenpreparaten met *Ephedra*-alkaloïden verboden (4 juli 2003)'; www.minaz.nl/actueel/persber_minraad/index.html). De komende drie jaar kunnen de producenten hun producten eventueel registreren als geneesmiddel. Zodra het verbod van kracht wordt, bestaat de mogelijkheid dat deze middelen in het illegale circuit zullen raken. Kennis van de gevaren van deze producten blijft daarom ook in de toekomst van belang. Duidelijke gebruiksvorschriften en verplichte informatie over bijwerkingen op de verpakking blijven belangrijke instrumenten om gezondheidseffecten ten gevolge van *Ephedra*-gebruik te beperken.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Health risks raised by Ephedra in food supplements

– In recent years, the use of herbal preparations containing *Ephedra* has increased and so has the number of reported negative health effects.

– *Ephedra* products are used as a slimming aid, (sports) performance enhancer, stimulant during long working hours and as a plant-based ecstasy-surrogate in the party scene.

– The health effects caused by the use of *Ephedra* products are mainly restlessness, agitation, tachycardia and palpitations.

– The most important risk factors are the relatively high amounts of *Ephedra* alkaloids in the preparations available, the varying concentrations within different batches of the same product, the relatively high risk of voluntary overdosing in order to improve results and the occurrence of interactions with the concurrent use of other stimulants and medicines.

LITERATUUR

- 1 Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Sutrop MJ, et al. Efficacy and safety of *Ephedra* and efedrine for weight loss and athletic performance. A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:1537-45.
- 2 Hooft CS van der, Stricker BHCh. Efedrine en *Ephedra* in afslankmiddelen en andere producten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146: 1335-6.
- 3 Gorcum TF van, Velzen AG van, Riel AJHP van, Meulenbelt J, Vries I de. Acute vergiftigingen bij mens en dier. Jaaroverzicht 2002 Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Bilthoven: RIVM; 2003.
- 4 Beltman W, Riel AJHP van, Wijnands-Kleukers APG, Vriesman MF, Hengel-Koot IS van den, Vries I de, et al. Smartshops. Overzicht van producten, geclaimde werking en hun medisch-toxicologische relevantie. RIVM-rapportnr 348802017. Bilthoven: RIVM; 1999.
- 5 Lake OA, Slijkhuis C, Maas WF, Vliet MEA van, Kaste W de, Verdonk-Kleinjan W. Quality and safety of products containing *Ephedra* herba on the Dutch market. RIVM-rapportnr 670220001. Bilthoven: RIVM; 2001.
- 6 Bent S, Tiedt TN, Odden MC, Shlipak MG. The relative safety of *ephedra* compared with other herbal products. *Ann Intern Med* 2003;138:468-71.

Aanvaard op 2 september 2003