



## FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

### Risicobeoordeling van afslankmiddelen

---

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM en RIKILT
Datum aanvraag:	28-09-2018
Datum risicobeoordeling:	19-10-2018 (concept) 25-10-2018 (definitief)
Projectnummer:	V/090130

---

#### Onderwerp

Het Openbaar Ministerie wil graag meer informatie omtrent de schadelijkheid van tien afslankproducten in het kader van een strafrechtelijk onderzoek. Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) heeft gevraagd om, aan de hand van de informatie in een recent BuRO-advies over afslankmiddelen met sibutramine en de gevonden concentraties aan werkzame stoffen, het mogelijk risico voor de gezondheid van de consument te duiden.

#### Vraagstelling

1. Zijn de aangetroffen stoffen – gelet op de aangetroffen concentraties en de aanbevolen dosering – schadelijk voor de gezondheid?
2. Zijn de aangetroffen stoffen bij gebruik in een hogere dosering dan op de verpakking staat aangegeven – en gelet op de aangetroffen concentraties – schadelijk voor de gezondheid?
3. Is er een risico voor de gezondheid van de consument wanneer verschillende (van de bemonsterde) afslankproducten worden geconsumeerd op 1 dag?
4. Als er sprake is van gemeten, wisselende concentraties van werkzame stoffen in de aangetroffen producten, levert dit een (extra) risico voor de gezondheid van de consument die deze consumeert?

Elementen die in het antwoord moeten worden meegenomen:

- Wanneer het schadelijk wordt bevonden, wat en hoe schadelijk is het effect op het lichaam? (bijvoorbeeld voor het functioneren van hart of maag).



## Conclusies

In de onderzochte monsters zijn drie farmacologisch werkzame stoffen aangetroffen: fenolftaleïne, sibutramine en sildenafil. De aanbevolen dagdoseringen liggen voor sibutramine een factor 1,5 tot 4 lager en voor sildenafil een factor 1,3 tot 33 lager dan de dosering waarbij effecten zijn aangetoond. De producten die sibutramine bevatten kunnen bij de aanbevolen doseringen aanleiding geven tot een verhoogde bloeddruk en hartslag en gewichtsverlies. Bij de producten die alleen sildenafil bevatten kunnen bij de aanbevolen doseringen erecties en/of een daling van de bloeddruk niet worden uitgesloten. Fenolftaleïne is niet meer toegelaten als geneesmiddel vanwege aanwijzingen voor genotoxiciteit en carcinogeniteit. De aanbevolen dagdosering voor het product waar fenolftaleïne in zit, resulteert in een fenolftaleïne-blootstelling tussen de laagst gerapporteerde doseereenheid (6,5 mg) en de laagst gerapporteerde gebruikelijke therapeutische dosering (30 mg/dag) waarbij laxerende effecten optreden. Het is daarom niet uit te sluiten dat dit product een laxerende werking kan hebben.

Het risico op bovengenoemde effecten wordt verhoogd wanneer meer van een product wordt ingenomen dan geadviseerd volgens de gebruiksaanwijzing, wanneer producten in combinatie worden gebruikt of wanneer er hogere concentraties van de werkzame stoffen in de producten zitten.

Daarnaast zijn er nog een aantal factoren die het risico van het gebruik van deze afslankmiddelen kunnen vergroten:

- Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit soort afslankmiddelen ook cafeïne en synefrine kunnen bevatten. Voor de monsters die het onderwerp zijn van de huidige beoordeling is dit niet onderzocht, maar als er nog meer stoffen in zitten die een effect hebben op hart en bloedvaten zal het risico van het gebruik van deze producten groter zijn.
- Gebruikers met contra-indicaties voor de drie aangetroffen stoffen hebben meer kans op ernstige bijwerkingen. Contra-indicaties voor zowel sildenafil als sibutramine zijn onder andere hart- en vaatziekten.
- Mensen met obesitas of overgewicht (de doelgroep voor afslankmiddelen) hebben bij voorbaat een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.
- Het feit dat de werkzame stoffen niet zijn gedeclareerd vergroot het risico aangezien de consument niet weet waaraan hij/zij wordt blootgesteld.
- In deze beoordeling is aangenomen dat deze producten alleen gebruikt worden door volwassenen. Indien deze producten ook gebruikt worden door kinderen zal de blootstelling per kg lichaamsgewicht hoger zijn en de kans op schadelijke effecten ook.

## Inleiding

Het Openbaar Ministerie wil graag meer informatie omtrent de schadelijkheid van tien afslankproducten in het kader van een strafrechtelijk onderzoek. De NVWA heeft monsters van afslankmiddelen laten analyseren door het RIKILT. Vervolgens heeft BuRO, naar aanleiding van de analyseresultaten, gevraagd om aan de hand van de gevonden concentraties aan werkzame stoffen het mogelijk risico voor de gezondheid van de consument te duiden. De NVWA heeft in het verleden al meerdere malen consumenten gewaarschuwd voor de mogelijke risico's die kleven aan het gebruik van bepaalde afslankmiddelen. Recentelijk, op 7 augustus 2018, heeft BuRO nog een advies

uitgebracht aan de Inspecteur Generaal van de NVWA over afslankmiddelen die sibutramine bevatten (BuRO, 2018).

### **Omschrijving producten**

Door de NVWA zijn monsters van afslankmiddelen bij het RIKILT aangeleverd voor onderzoek op de aanwezigheid van farmacologisch werkzame stoffen<sup>1</sup>, waarbij het in eerste instantie ging om een specifieke vraag naar aanwezigheid van fluoxetine (niet aangetroffen) en sibutramine, en vervolgens ook naar sildenafil en fenolftaleïne is gekeken. Er is sprake van drie unieke producten, namelijk van Irem natural (capsules), Dream-tox (oplospoeder) en Form' Soupe (zakjes gedroogde bouillonpoeder). Het oplospoeder en de zakjes bouillonpoeder dienen met kokend water te worden bereid en de capsules dienen met water te worden ingenomen. De aanwezigheid van farmacologisch werkzame stoffen is niet vermeld op de etiketten van de bemonsterde producten.

### **Aanpak**

De aangetroffen stoffen fenolftaleïne, sibutramine en sildenafil zijn ooit aangemeld als geneesmiddelen. Voor de risicobeoordeling van deze farmacologisch actieve stoffen in afslankmiddelen is gezocht naar informatie over doseringen waarbij therapeutische effecten optreden en doseringen waarbij negatieve gezondheidseffecten optreden. Vervolgens zijn deze effectniveaus vergeleken met de blootstelling aan deze stoffen bij gebruik van de producten volgens het etiket. In deze beoordeling wordt geen uitspraak gedaan over de relatieve ernst van de effecten onderling. Gelet op het feit dat de beantwoording van de vragen binnen beperkte tijd plaats moest vinden, is voor deze voorlopige risicobeoordeling gebruik gemaakt van wetenschappelijke publicaties die al voorhanden waren en van informatie die te vinden is in relevante (digitale) naslagwerken en op websites van (inter)nationale beoordelingsinstanties. Er is geen uitgebreid literatuuronderzoek gedaan.

### **Chemische analyse**

Door de NVWA zijn monsters aangeleverd in het kader van een opsporingsonderzoek met een gerichte analysevraag. Daarom zijn de monsters in eerste instantie gericht onderzocht op fluoxetine, sibutramine en analogen daarvan, met behulp van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie. Daarbij werd sibutramine in een aantal monsters aangetroffen en gekwantificeerd. Sibutramine-analogen (benzyl-, N,N-didesmethyl-, en N-desmethyl-) werden niet aangetroffen. In tweede instantie zijn de monsters breed gescreend op een heel groot aantal (meer dan 1000) farmacologisch actieve stoffen en plantentoxinen met behulp van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie. Bij de aanvullende screening werden een aantal stoffen tentatief aangetroffen. In opdracht van de divisie Inlichtingen- en Opsporingsdienst (IOD) van de NVWA is hierop een bevestigende en kwantitatieve analyse uitgevoerd die beperkt werd tot tentatief-positieven van sildenafil en fenolftaleïne.

De IOD-NVWA heeft het RIKILT geen opdracht gegeven om eerder aangetroffen stoffen zoals cafeïne en synefrine te analyseren en deze stoffen zijn daarom niet bevestigd en gekwantificeerd. Om deze reden kan het voorkomen dat andere farmacologisch actieve stoffen die wellicht ook aanwezig zijn in het monster, niet zijn gerapporteerd op het analysecertificaat. Deze stoffen zijn daaruit volgend dus ook niet meegenomen in de beoordeling van de mogelijke risico's.

---

<sup>1</sup> Farmacologisch werkzame stoffen zijn stoffen die een bepaald fysiologisch effect bij mens (of dier) kunnen bewerkstelligen.

## Aangetroffen gehalten

De analyserapporten omvatten de meetresultaten van de volgende stoffen: fenolftaleïne, fluoxetine, sibutramine en sildenafil.

In de onderzochte monsters lagen de concentraties aan fluoxetine onder de detectielimiet van 10 mg/kg en deze stof wordt daarom niet meegenomen in deze beoordeling.

In tabel 1 zijn de monsters en de aangetroffen concentraties per monster vermeld.

Tabel 1. Omschrijving van de onderzochte monsters en de concentraties (in milligram/kilogram) aan de werkzame stoffen sibutramine, sildenafil en fenolftaleïne.

Monsternummer	Omschrijving	Concentraties (mg/kg)*		
		Sibutramine	Sildenafil	Fenolftaleïne
34882005	Irem natural (capsules)	4000	<	<
34881926	Form' Soupe (zakje bouillon)	<	480	<
34881821	Dream-tox (oplospoeder)	310	<	<
34881790	Dream-tox (oplospoeder)	280	<	<
34881774	Dream-tox (oplospoeder)	<	320	<
34881766	Form' Soupe (zakje bouillon)	82	19	1000
34881581	Dream-tox (oplospoeder)	<	260	<
34881547	Form' Soupe (zakje bouillon)	<	460	<
34881651	Dream-tox (oplospoeder)	340	<	<
34881467	Dream-tox (oplospoeder)	310	<	<

\*: "<" betekent niet aangetoond (detectiegrens: 10 mg/kg). De geschatte foutenmarge bedraagt ± 20-25% (binnen-lab reproduceerbaarheid).

De capsules van het product Irem Natural bevatten de werkzame stof sibutramine. Het product Dream-tox bevat de werkzame stoffen sibutramine of sildenafil. Daarnaast waren er nog drie producten van Form' Soupe waarin 1 (sildenafil) of 3 werkzame stoffen (sibutramine, sildenafil en fenolftaleïne) zijn aangetroffen.

Afhankelijk van het product kan de concentratie sibutramine variëren van 82 tot 4000 mg/kg en de concentraties sildenafil van 19 tot 480 mg/kg. In slechts één product werd fenolftaleïne aangetroffen (concentratie: 1000 mg/kg).

## Werkzame stoffen

### Fenolftaleïne

Fenolftaleïne is gebruikt als laxermiddel. In 1997 heeft de European Medicines Agency (EMA) op basis van dierstudies met muizen en transgene muizen geconcludeerd dat fenolftaleïne kankerverwekkend en genotoxisch kan zijn. De doseringen die gebruikt werden in de dierstudies waren veel hoger dan de doseringen bij de mens. Er waren geen goede gegevens beschikbaar om vast te stellen of er een drempelwaarde bestaat voor het kankerverwekkende effect. EMA gaf daarom aan dat het niet mogelijk was om vast te stellen of het bij proefdieren geïdentificeerde gevaar relevant is voor de mens en, zo ja, hoe groot het risico is (EMA, 1997). Sinds 1997 mag fenolftaleïne in Nederland niet meer

worden voorgeschreven door de huisarts. Aanleiding voor dit besluit waren "nieuwe onderzoeken waaruit blijkt dat fenolftaleïne in dierproeven kankerverwekkend kan zijn. Proeven met ratten en muizen, die gedurende lange tijd (2 jaar) aan zeer hoge doseringen (30-100x normdosis) werden blootgesteld, lieten zien dat de stof kankerverwekkend zou kunnen zijn. Bij recent uitgevoerde onderzoeken bij een speciale muizensoort, die gedurende zes maanden aan dergelijke zeer hoge doseringen werd blootgesteld, werd eveneens een verhoogde incidentie van tumoren gezien. De vraag is echter wat de relevantie van dit laatste onderzoek is voor de mens. Er zijn geen aanwijzingen dat fenolftaleïne bij de mens kankerverwekkend is" (Geneesmiddelenbulletin, 1997). Het National Toxicology Program (NTP) van het U.S. Department of Health and Human Services vermeldt in 2016 dat het "redelijk is om te verwachten dat fenolftaleïne kankerverwekkend is bij de mens" (NTP, 2016). De gerapporteerde gebruikelijke dagelijkse dosering van fenolftaleïne in laxeermiddelen lag tussen 30-200 mg (IARC Monographs, 2000) en 50-200 mg (EMA, 1997). In de IARC monografie wordt beschreven dat de laagste doseereenheid voor fenolftaleïne 6,5 mg is. Waarschijnlijk wordt deze dosering niet als laagste dagdosering gebruikt (zie ook tabel 2). Voor fenolftaleïne zijn in het verleden bijwerkingen beschreven als overgevoeligheidsreacties (zoals jeuk, pigmentatie en huiduitslag) en algemene bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van laxeermiddelen zoals buikpijn en diarree (Mathus-Vliegen, 1987). Het is echter op deze korte termijn niet te achterhalen bij welke doseringen deze bijwerkingen kunnen optreden. Om voor fenolftaleïne vast te stellen bij welke dosering (schadelijke) effecten kunnen optreden is een uitgebreidere risicobeoordeling nodig. Hierbij moet zowel gekeken worden naar gegevens over genotoxiciteit (het beschadigen van het erfelijk materiaal) en studies naar de kankerverwekkende eigenschappen van fenolftaleïne als naar rapportages over bijwerkingen. Algemene contra-indicaties voor laxeermiddelen als darmafsluiting en -ontsteking gelden ook voor fenolftaleïne (Geneesmiddelenbulletin, 1987).

### *Sibutramine*

Sibutramine was toegelaten als een geneesmiddel voor de behandeling van obesitas en overgewicht. Het middel werkt in op de hersenen en zorgt dat de behandelde persoon eerder een gevoel van verzadiging krijgt (Heal et al., 1998; Weintraub et al., 1991). Significant gewichtsverlies wordt waargenomen vanaf 5 mg/dag (Bray et al., 1999). Sibutramine kan als bijwerkingen onder andere een verhoogde bloeddruk en hartslag, hartkloppingen, slapeloosheid, kortademigheid en effecten op het centrale zenuwstelsel geven (Bray et al., 1999, Padwal and Majumdar, 2007, Minns et al., 2009). Sibutramine was de actieve stof in het geneesmiddel Reductil®, totdat op 6 augustus 2010 het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA heeft besloten om alle vergunningen voor het in de handel brengen van sibutramine bevattende geneesmiddelen in Europa te schorsen vanwege het risico op bovengenoemde ernstige bijwerkingen (EMA, 2010). In 2010 zijn de resultaten gepubliceerd van een onderzoek naar de lange termijn effecten van sibutramine medicatie (Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial) bij patiënten met obesitas of overgewicht en een hoog cardiovasculair risico (James et al., 2010). Het betrof een meerjarig onderzoek waarin zwaarlijvige proefpersonen, met een verhoogd cardiovasculair risico en/of diabetes, een dosering van 10 of 15 mg sibutramine per dag kregen voorgeschreven. De onderzoekers concludeerden dat de proefpersonen met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen, na langdurige behandeling met 10 mg sibutramine, een verhoogd risico hadden op een niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte. In een andere, placebo gecontroleerde, studie wordt al bij een dosering van 5 mg sibutramine eenmaal daags een significant verhoogde bloeddruk en hartslag waargenomen (Meridia information leaflet Abbott, 2009). Daarom wordt aangenomen dat

bij een dagdosering van 5 mg sibutramine dit negatief effect bij volwassenen kan optreden. Zie ook tabel 2 voor het overzicht van de effecten van sibutramine. In 2009 vermeldde het Farmacotherapeutisch Kompas dat voor sibutramine de belangrijkste contra-indicaties hart- en vaatziekten waren (Farmacotherapeutisch Kompas, 2009).

### *Sildenafil*

Oorspronkelijk werd sildenafil ontwikkeld om angina pectoris te behandelen. Tijdens de klinische tests bleek echter dat het een stimulerend effect had op de erectie. In 1996 werd het geneesmiddel gepatenteerd en in 1998 werd het door de Amerikaanse Food and Drug Administration als erectiemiddel toegelaten op de Amerikaanse markt. Het middel zelf wordt onder andere verkocht als Viagra® (erectiemiddel) en Revatio® (voor pulmonale arteriële hypertensie<sup>2</sup>). Beide middelen zijn enkel op doktersrecept te verkrijgen. In meerdere klinische studies is aangetoond dat een enkele dosis van 10 mg effectief is bij een erectiestoornis (Goldenberg, 1998). Voor volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie wordt een dagelijkse dosering aanbevolen van maximaal 3 maal daags 20 mg (Geneesmiddeleninformatiebank, Sildenafil). Indien patiënten reeds bloeddrukverlagende middelen gebruiken moet de dagdosering naar beneden worden bijgesteld tot 20 mg. Het is niet duidelijk of bij een enkele dosis van 10 mg (effectief als het gaat om een erectiestoornis) ook al een bloeddrukverlagend effect kan optreden bij volwassenen. Daarom wordt aangenomen dat bij een enkele dosis van 20 mg een bloeddrukverlagend effect bij volwassenen kan optreden. Zie ook tabel 2 voor het overzicht.

Geneesmiddelen met sildenafil als werkzame stof hebben als contra-indicaties ernstige leverstoornissen, hypotensie, recent myocardinfarct of beroerte en enkele oogaandoeningen (Farmacotherapeutisch Kompas, Sildenafil).

*Tabel 2. Overzicht van de effecten van fenolftaleïne, sibutramine en sildenafil en de doseringen (in mg) waarbij deze effecten kunnen optreden.*

Farmacologisch werkzame stof	Effect	Laagst gerapporteerde dosering waarbij het effect optreedt*.
Fenolftaleïne	Laxatief	30 mg/dag
	Allergische reactie	?
	Maag en darmklachten	?
	Kankerverwekkend	?
Sibutramine	Gewichtsverlies	5 mg/dag
	Verhoging bloeddruk en hartslag	5 mg/dag
	Hartkloppingen, slapeloosheid, kortademigheid en effecten op het centrale zenuwstelsel	5 mg/dag**
Sildenafil	Erectie	10 mg/dag
	Verlaging bloeddruk	20 mg/dag

\* bij volwassenen.

\*\* verwacht op basis van het werkingsprofiel.

<sup>2</sup> Pulmonale arteriële hypertensie is een verhoogde bloeddruk (specifiek) in de longslagader.

## Blootstelling

In tabel 3 zijn de producten en de hoeveelheden per doseereenheid (in mg) en de maximale dagdosering (in mg) zoals beschreven op het etiket vermeld.

Tabel 3. Overzicht van het gemiddelde gewicht van een dosering (in gram), de hoeveelheden werkzame stof (in milligram) per doseereenheid en per dagdosering.

Omschrijving	Gewicht (g)	Doseereenheid (mg)			Dagdosering (mg)		
		Sibutramine	Sildenafil	Fenolftaleïne	Sibutramine	Sildenafil	Fenolftaleïne
Irem natural** (capsules)	0,8	3,0	<	<	3,0	<	<
Form' Soupe (zakje)	16,5	<	7,9	<	<	7,9	<
Dream-tox (oplospoeder)	4,9	1,5	<	<	3,0	<	<
Dream-tox** (oplospoeder)	4,9	1,4	<	<	2,8	<	<
Dream-tox** (oplospoeder)	5,2	<	1,7	<	<	3,4	<
Form' Soupe** (zakje)	16,2	1,3	0,3	16,2	1,3	0,3	16,2
Dream-tox (oplospoeder)	5,0	<	1,3	<	<	2,6	<
Form' Soupe (zakje)	16,3	<	7,5	<	<	7,5	<
Dream-tox** (oplospoeder)	5,0	1,7	<	<	3,4	<	<
Dream-tox** (oplospoeder)	5,0	1,6	<	<	3,2	<	<

\*: "<" betekent niet aangetoond (detectiegrens: 10 mg/kg).

\*\* : Dit monster is ook behandeld in het BuRO advies (BuRO, 2018)

Afhankelijk van het product kan de doseereenheid sibutramine variëren van 1,3 tot 3 mg (afgerond) en de doseereenheid sildenafil van 0,3 tot 8 mg (afgerond). Fenolftaleïne wordt aangetroffen in één product en de doseereenheid bedraagt 16,2 mg.

Afhankelijk van het product kan de maximale dagdosering sibutramine bij gebruik volgens het etiket variëren van 1,3 tot 3,4 mg en de dagdosering sildenafil van 0,3 tot 8 mg (afgerond). Voor fenolftaleïne bedraagt de dagdosering 16 mg (afgerond).

## Risicobeoordeling

1. Zijn de aangetroffen stoffen – gelet op de aangetroffen concentraties en de aanbevolen dosering – schadelijk voor de gezondheid?

Uit tabel 3 blijkt dat, afhankelijk van het product, de dagdosering van *sibutramine* kan variëren van 1,3 tot 3,4 mg. De dagdoseringen van sibutramine liggen ongeveer een factor 1,5 tot 4 lager dan de dosering waarbij effecten op hart en bloedvaten en gewichtsverlies zijn aangetoond. Een blootstellingsmarge van 10 t.o.v. een zogenoemde

NOAEL<sup>3</sup> is, volgens toxicologische inzichten, algemeen geaccepteerd maar aangezien we hier te maken hebben met een effectdosis zou die marge groter moeten zijn. We kunnen op dit moment niet onderbouwen hoe groot precies. Dit betekent wel dat als de vastgestelde marge kleiner is dan 10, dat die hoe dan ook te klein is en dat leidt tot de constatering dat een effect niet kan worden uitgesloten. Dit komt overeen met de conclusies in het BuRO-advies over sibutramine (BuRO, 2018).

Uit tabel 3 blijkt dat, afhankelijk van het product, de dagdosering van *sildenafil* kan variëren van 0,3 tot 7,9 mg. De laagste dosering van 0,3 mg is aangetroffen in een product waarin ook sibutramine en fenolftaleïne aangetroffen zijn. In de producten waarin alleen sildenafil is aangetroffen varieert de dagdosering van 2,6 tot 7,9 mg. De dagdoseringen van sildenafil liggen een factor 1,3 tot 33 lager dan de dosering die effectief is bij erectiestoornissen en een factor 2,5 tot 67 lager dan de dosering waarbij bloeddrukdaling is gerapporteerd. Deze blootstellingsmarge is bij de producten waarin alleen sildenafil is aangetroffen zo klein dat niet uitgesloten kan worden dat deze effecten ook bij gebruik van deze producten op kunnen treden.

In één product is *fenolftaleïne* aangetoond en de dagdosering komt overeen met 16,2 mg/dag. Deze dosering ligt tussen de laagst gerapporteerde doseereenheid (6,5 mg) en de laagst gerapporteerde gebruikelijke therapeutische dosering (30 mg/dag) waarbij laxerende effecten optreden. Het is daarom niet uit te sluiten dat dit product een laxerende werking kan hebben. Het was binnen de korte tijd die beschikbaar was voor deze beoordeling niet mogelijk om vast te stellen bij welke doseringen andere effecten optreden en wat het risico met betrekking tot carcinogeniteit is. Hiervoor is een aanvullende beoordeling nodig.

Daarnaast zijn er nog een aantal factoren die het risico op (schadelijke) effecten door het gebruik van deze afslankmiddelen kunnen vergroten:

- Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit soort afslankmiddelen ook cafeïne en synefrine kunnen bevatten. Voor de monsters die het onderwerp zijn van de huidige beoordeling is dit niet onderzocht, maar als er nog meer stoffen in zitten die een effect hebben op hart en bloedvaten zal het risico van het gebruik van deze producten groter zijn.
- Gebruikers met contra-indicaties voor de drie aangetroffen stoffen hebben meer kans op ernstige bijwerkingen. Contra-indicaties voor zowel sildenafil als sibutramine zijn onder andere hart- en vaatziekten.
- Mensen met obesitas of overgewicht (de doelgroep voor afslankmiddelen) hebben bij voorbaat een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.
- Het feit dat de werkzame stoffen niet zijn gedeclareerd vergroot het risico aangezien de consument niet weet waaraan hij/zij wordt blootgesteld.
- In deze beoordeling is aangenomen dat deze producten alleen gebruikt worden door volwassenen. Indien deze producten ook gebruikt worden door kinderen zal de blootstelling per kg lichaamsgewicht hoger zijn en de kans op schadelijke effecten ook.

2. Zijn de aangetroffen stoffen bij gebruik in een hogere dosering dan op de verpakking staat aangegeven – en gelet op de aangetroffen concentraties – schadelijk voor de gezondheid?

---

<sup>3</sup> De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) geeft de hoogste concentratie van een (vervuilende) substantie aan waarbij geen negatieve effecten bij een bepaalde diersoort wordt waargenomen.



Zoals uit het antwoord op vraag 1 blijkt, kunnen negatieve effecten (verschillend voor sibutramine, sildenafil en fenolftaleïne) bij de huidige (wisselende) concentraties aan werkzame stoffen en bij de aanbevolen doseringen niet uitgesloten worden. Bij hogere doseringen zal de kans dat negatieve effecten op kunnen optreden worden vergroot.

3. Is er een risico voor de gezondheid van de consument wanneer verschillende (van de bemonsterde) afslankproducten worden geconsumeerd op 1 dag?

Zoals uit het antwoord op de vraag 1 blijkt, kunnen negatieve effecten (verschillend voor sibutramine, sildenafil en fenolftaleïne) bij de huidige (wisselende) concentraties aan werkzame stoffen en bij de aanbevolen doseringen niet uitgesloten worden. Bij combinatiegebruik van verschillende producten zal de kans dat negatieve effecten op kunnen optreden worden vergroot. Zowel sibutramine als sildenafil hebben een effect op hart en bloedvaten, en ondanks het feit dat het effect op de bloeddruk van beide stoffen tegengesteld is, kan een versterking van een negatief effect niet worden uitgesloten wanneer producten met sibutramine of sildenafil gecombineerd worden.

4. Als er sprake is van wisselende concentraties van werkzame stoffen in de aangetroffen producten, levert dit een (extra) risico voor de gezondheid van de consument die deze consumeert?

Zoals uit het antwoord op vraag 1 blijkt, kunnen negatieve effecten (verschillend voor sibutramine, sildenafil en fenolftaleïne) bij de huidige (wisselende) concentraties aan werkzame stoffen en bij de aanbevolen doseringen niet uitgesloten worden. Bij hogere doseringen zal de kans dat negatieve effecten op kunnen optreden worden vergroot, en bij lagere doseringen worden verkleind.

## **Conclusies**

In de onderzochte monsters zijn drie farmacologisch werkzame stoffen aangetroffen: fenolftaleïne, sibutramine en sildenafil. De aanbevolen dagdoseringen liggen voor sibutramine een factor 1,5 tot 4 lager en voor sildenafil een factor 1,3 tot 33 lager dan de dosering waarbij effecten zijn aangetoond. De producten die sibutramine bevatten kunnen bij de aanbevolen doseringen aanleiding geven tot een verhoogde bloeddruk en hartslag en gewichtsverlies. Bij de producten die alleen sildenafil bevatten kunnen bij de aanbevolen doseringen erecties en/of een daling van de bloeddruk niet worden uitgesloten. Fenolftaleïne is niet meer toegelaten als geneesmiddel vanwege aanwijzingen voor genotoxiciteit en carcinogeniteit. De aanbevolen dagdosering voor het product waar fenolftaleïne in zit, resulteert in een fenolftaleïne-blootstelling tussen de laagst gerapporteerde doseereenheid (6,5 mg) en de laagst gerapporteerde gebruikelijke therapeutische dosering (30 mg/dag) waarbij laxerende effecten optreden. Het is daarom niet uit te sluiten dat dit product een laxerende werking kan hebben.

Het risico op bovengenoemde effecten wordt verhoogd wanneer meer van een product wordt ingenomen dan geadviseerd volgens de gebruiksaanwijzing, wanneer producten in combinatie worden gebruikt of wanneer er hogere concentraties van de werkzame stoffen in de producten zitten.

Daarnaast zijn er nog een aantal factoren die het risico van het gebruik van deze afslankmiddelen kunnen vergroten:

- Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit soort afslankmiddelen ook cafeïne en synefrine kunnen bevatten. Voor de monsters die het onderwerp zijn van de huidige beoordeling is dit niet onderzocht, maar als er nog meer stoffen in zitten die een effect hebben op hart en bloedvaten zal het risico van het gebruik van deze producten groter zijn.

- Gebruikers met contra-indicaties voor de drie aangetroffen stoffen hebben meer kans op ernstige bijwerkingen. Contra-indicaties voor zowel sildenafil als sibutramine zijn onder andere hart- en vaatziekten.
- Mensen met obesitas of overgewicht (de doelgroep voor afslankmiddelen) hebben bij voorbaat een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.
- Het feit dat de werkzame stoffen niet zijn gedeclareerd vergroot het risico aangezien de consument niet weet waaraan hij/zij wordt blootgesteld.
- In deze beoordeling is aangenomen dat deze producten alleen gebruikt worden door volwassenen. Indien deze producten ook gebruikt worden door kinderen zal de blootstelling per kg lichaamsgewicht hoger zijn en de kans op schadelijke effecten ook.

## Referenties

- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, and Seaton TB, Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res*, 1999. 7(2): p. 189-98.
- BuRO, 2018. Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek aan de Inspecteur Generaal van de NVWA. Advies over afslankmiddelen met sibutramine, 7 augustus 2018. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/supplementen-en-preparaten/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-sibutramine-in-afslankproducten>
- EMA, 1997. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Position paper on the genotoxic and carcinogenic potential of phenolphthalein. [https://www.ema.europa.eu/documents/position/position-paper-genotoxic-carcinogenic-potential-phenolphthalein\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/position/position-paper-genotoxic-carcinogenic-potential-phenolphthalein_en.pdf)
- EMA, 2010. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine. Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Sibutramine\\_107/WC500094238.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf)
- Farmacotherapeutisch Kompas, 2009. Diverse preparaten, middelen bij overgewicht: Sibutramine, p. 1166.
- Farmacotherapeutisch Kompas, Sildenafil. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sildenafil>
- Geneesmiddelenbulletin, 1987. Laxantiagebruik door ouderen in de alledaagse praktijk. Jaargang 21, nummer 10, p. 51-56.
- Geneesmiddelenbulletin, 1997. Laxeermiddelen met fenolftaleïne uit de handel. Jaargang 31, nummer 12, p. 144.
- Geneesmiddeleninformatiebank, Sildenafil bij pulmonale arteriële hypertensie: Granpidam®: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3::SEARCHATC:NO::P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,118430](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:3::SEARCHATC:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,118430)
- Goldenberg MM. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of male erectile dysfunction. *Clin Ther*, 1998. 20(6): p. 1033-48.
- Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, and Cheetham SC. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998. 22 Suppl 1: p. S18-28; discussion S29.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, World Health Organization, 2000, vol. 76, p. 387-415.
- James WPT, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, *et al.*, 2010. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*, 363(10): 905-917.
- Meridia information leaflet, Abbott, Revised 04/2009, p. 1-17.

- Mathus-Vliegen EMH, 1987. Laxantia. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 131 (24) p. 1028-1032.
- Minns AB, Ebrahimi S, Te L, Ly B, Clark RF, Cantrell FL., 2009. A retrospective review of California poison control system data of sibutramine exposures. Clinical Toxicology, 47(8): 814-817
- NTP, 2016. National Toxicology Program, 14th Report on Carcinogens, Phenolphthalein. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/phenolphthalein.pdf>
- Padwal RS and Majumdar SR, Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet, 2007. 369(9555): p. 71-7.
- Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L and Scheinbaum ML, Sibutramine in weight control: a dose-ranging, efficacy study. Clin Pharmacol Ther, 1991. 50(3): p. 330-7.