

Verontrustende ontwikkelingen

Gevaarlijke farmacologische stoffen in supplementen

Door: ir. Willem Koert, wetenschapsjournalist

Laboratoria vinden steeds vaker verouderde medicijnen en riskante experimentele middelen in supplementen. Deze verontrustende trend gaat niet aan Nederland voorbij. Ook in ons land kunnen mannen die zich willen beschermen tegen prostaatkanker het DES-hormoon binnenkrijgen, of mensen die met kruidenthee willen afslanken een afgekeurd afslankmedicijn.

In 2010 publiceerde een arts van de St. Anna Zorggroep in Geldrop een in meerdere opzichten verontrustende opmerkelijke gevalstudie over een Nederlandse man, die twee jaar lang een supplement had geslikt dat hem had moeten beschermen tegen prostaatkanker.¹ De man, wiens vader en grootvader op latere leeftijd prostaatkanker hadden gekregen, was het supplement gaan gebruiken nadat artsen in zijn bloed een verhoogde concentratie van het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) hadden gevonden. Een verhoogde PSA-spiegel geeft aan dat het risico op prostaatkanker verhoogd is.

Het supplement, dat overigens door een Nederlands bedrijf op de markt was gebracht, bevatte volgens het etiket onder meer bètasitosterol, een plantaardige stof die in dierstudies de groei van de prostaat vermindert en in reageerbuisstudies kankercellen doodt. Verder bevatte het extracten van de zaagtandpalm, die in reageerbuisen de vorming van agressieve mannelijke hormonen afremmen.

In theorie zou het supplement de groei van de prostaat en het risico op prostaatkanker kunnen verminderen, zonder dat daarbij sprake zou moeten zijn van serieuze bijwerkingen. Die had de man echter wel. Zijn testosteronspiegel was extreem laag en hij had borsten ontwikkeld, die de artsen chirurgisch moesten verwijderen.

DES-hormoon

Omdat de testosteronspiegel van de man normaliseerde toen hij zijn supplement liet staan, vroegen de artsen een Wageningse laboratorium om het prostaatbeschermende supplement te analyseren. Uit die analyses bleek dat het product forse hoeveelheden van het synthetische vrouwelijke hormoon diethylstilbestrol (DES) bevatte. De hoeveelheid synthetisch oestrogeen die de man dagelijks had binnengekregen, was gelijk aan die van 150 anticonceptiepillen per dag.

Het DES-hormoon is tientallen jaren met rampzalige gevolgen voorgeschreven aan zwangere vrouwen, in de overigens foutieve veronderstelling dat toediening miskramen zou voorkomen. Artsen hebben het DES-hormoon ook, voor de komst van de betere en veiligere middelen, in een dosis van enkele milligrammen per dag gebruikt bij mannen met prostaatkanker. De dosis die artsen bij prostaatkanker gebruikten was overigens bijna identiek aan de hoeveelheid DES-hormoon die het Wageningse laboratorium in de capsules van het prostaatbeschermende supplement aantroef. De mannen die enkele decennia geleden behandeld werden met DES-hormoon kregen niet alleen te maken met borstvorming, maar ook met bloedproppen. In de literatuur vonden de onderzoekers twee gevalstudies waarin gebruikers

van hetzelfde prostaatbeschermende supplement te maken kregen met bloedstolsels.²

Bloedverdunner

De samenstelling van het supplement dat volgens Wageningse onderzoek DES-hormoon bevatte lijkt sterk op die van het inmiddels van de markt verdwenen product PC-Spes.³ PC-Spes dook in de jaren negentig van de vorige eeuw op in de Verenigde Staten, en werd populair dankzij internetgroepen voor mannen met prostaatkanker. Het supplement zorgde bij hen voor een drastische verlaging van de PSA-spiegel. Officieel bevatte het supplement bestanddelen uit kruiden, maar toen enkele gebruikers onverwacht stierven door de vorming van bloedstolsels, rees bij nabestaanden het vermoeden dat PC-Spes behalve natuurlijke stoffen ook het DES-hormoon bevatte. Nadat laboratoriumonderzoek de aanwezigheid van het DES-hormoon bevestigde, en groepen van prostaatkankerpatiënten de analyses publiceerden, merkten sommige gebruikers ineens dat de bijwerkingen van het supplement veranderden. Ze kregen bloedingen. Weer wezen analyses uit waarom. De makers van PC-Spes hadden ook de bloedverdunner warfarine aan hun product toegevoegd.

Het bedrijf dat PC-Spes produceerde, het Amerikaanse BotanicLab, is sinds 2002 niet meer actief, en de mensen achter dat bedrijf hebben celstraffen gekregen. De Nederlandse publicatie uit 2010 maakt echter aannemelijk dat nadien de productie van supplementen met DES-hormoon is doorgegaan. Anonieme bronnen binnen de Europese supplementenindustrie vermoeden dat dezelfde

groep, die destijds verantwoordelijk was voor PC-Spes, ook het supplement heeft geproduceerd dat in Wageningen is geanalyseerd.

Mondiale trend

Wereldwijd rapporteren autoriteiten en laboratoria met de regelmaat van de klok de ontdekking van farmacologische stoffen in supplementen en functionele voedingsmiddelen, zoals energiedrankjes en afslankthee. Nederland ontsnapt niet aan die mondiale trend, blijkt uit recente publicaties van onderzoekers van het RIVM. In 2014 schreven zij bijvoorbeeld in de *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* dat ze in een instantkoffie, die was bedoeld om gewichtsverlies te versnellen, de stof didesmethyl-sibutramine hadden aangetroffen.⁴ Uiteraard vermeldde het label van de koffie die toevoeging niet.

Designermiddelen

Didesmethyl-sibutramine is een *designer drug*. Het is een variant op sibutramine, een stimulerende verbinding die artsen in de EU gedurende een korte periode als afslankmiddel hebben voorgeschreven. Sibutramine was op de markt als Reductil, totdat Brussel in 2010 de handelsvergunning voor dat middel schorste. Aanleiding daarvoor waren de uitkomsten van grote studies, die aantoonde dat sibutramine het risico op hart- en vaatziekten verhoogde.

Ondanks de gevaren die aan sibutramine kleefden, hebben met name Aziatische malafide supplementenmakers die stof aan hun producten toegevoegd en vermeldde dat niet op het etiket. Sibutramine was bijvoorbeeld de actieve stof in de ook in Nederland opgedoken Fruta Planta-lijn. In 2010 haalde de Amerikaanse FDA Fruta Planta van de markt nadat enkele gebruikers beroertes hadden gekregen, en één gebruiker was overleden.⁵ Eerder, in 2006, vonden Duitse overheidslaboratoria sibutramine in Li-Da afslank-supplementen en afslankthee van de uit China afkomstige Li-Da-lijn.^{6,7} Ook die producten doken op in Nederland, en

ook de etiketten van die producten zwegen over de aanwezigheid van sibutramine.

Onderzoekslaboratoria constateren dat malafide producenten van supplementen steeds vaker hun toevlucht nemen tot *designer drug*: farmacologische middelen die nooit op de markt zijn gekomen, niet in de medische handboeken staan, en nooit goed zijn onderzocht op hun veiligheid. Farmaceutische ondernemingen hebben die stoffen ooit ontwikkeld, ze beschreven in patenten, maar al in een vroeg stadium besloten dat ze niet interessant genoeg waren. Chemici kunnen diezelfde stoffen aan de hand van de literatuur alsnog synthetiseren, en verkopen aan supplementenbedrijven met weinig scrupules. Een voordeel van designermiddelen is dat ze meestal niet opduiken in de standaardtesten, waarmee laboratoria de zuiverheid van voedingsmiddelen, supplementen en grondstoffen verifiëren.

Erectiesupplementen

Didesmethyl-sibutramine is maar één van de designermiddelen die onderzoekers in afslankmiddelen hebben aangetroffen. In de zojuist genoemde RIVM-publicatie is sprake van een half dozijn analogen van sibutramine die in supplementen zijn gevonden. De meeste designermiddelen zijn echter aangetroffen in supplementen die het seksueel functioneren van mannen zouden moeten verbeteren. Al vroeg in de 21e eeuw ontdekten laboratoria dat sommige van die supplementen werkzame hoeveelheden sildenafil, de actieve stof in het erectiemedicijn Viagra, bevatten. Later doken ook supplementen op de actieve stoffen in andere erectiemedicijnen. In 2002 ontdekte de Inspectie voor de Gezondheidszorg bijvoorbeeld tadalafil, de actieve stof Cialis, in het uit Amerika geïmporteerde erectiesupplement Stamina RX.⁸ Stamina RX bevatte volgens het etiket "uitsluitend honderd procent natuurlijke bestanddelen".

Een paar jaar later, toen overheden erectiesupplementen met erectiemedicijnen uit de schappen begonnen te halen, doken de eerste designermiddelen in deze productcategorie

op. In 2012 publiceerden onderzoekers van het RIVM een overzichtsartikel waarin ze in totaal 46 analogen van erectiemedicijnen noemden die onderzoekers in illegitieme sekssupplementen hadden aangetroffen.⁹ Dat aantal zou waarschijnlijk nog toenemen, verwachtten ze.

Bijwerkingen

Hoe groot de risico's van erectiesupplementen precies zijn, is onbekend. In een rapport uit 2010, dat integraal op de website van RIVM is gepubliceerd, is sprake van 16 Nederlandse gebruikers die door als supplement vermomde designermiddelen in de problemen zijn gekomen.¹⁰ Het gaat daarbij waarschijnlijk om het spreekwoordelijke topje van de ijsberg. De verborgen farmacologische stoffen kunnen in combinatie met sommige medicijnen gevaarlijke bijwerkingen krijgen. Daarnaast is het gebruik van ongeteste designermiddelen extra riskant. Niet zelden zijn ze nooit op de markt gekomen omdat hun ontdekkers al in een vroeg stadium ontdekten dat ze teveel bijwerkingen hadden.

Zo circuleren er bijvoorbeeld erectiesupplementen met het - overigens door RIVM ontdekte¹¹ - designermiddel acetildenafil. Acetildenafil is de actieve stof in het sekssupplement LibidFit, dat in Nederland op de markt is geweest, totdat de Inspectie voor de Gezondheidszorg daar in 2007 via een rechtszaak tegen de importeurs een einde aan maakte.¹² Pfizer, de fabrikant van Viagra, bestudeerde acetildenafil in de jaren tachtig en negentig, maar stopte daarmee nadat duidelijk was geworden dat acetildenafil niet alleen het enzym PDE-5 remt, maar ook in sterke mate het enzym PDE-6. Erectiemedicijnen verwijden bloedvaten en vergemakkelijken het krijgen van erecties door remming van het enzym PDE-5. Het enzym PDE-6 speelt een rol in het functioneren van het netvlies. Acetildenafil zou dus zichtstoornissen kunnen veroorzaken.

Zwarte driehoek

Onderzoekers die de aanwezigheid van farmacologische stoffen in supplementen bestuderen, gebruiken de term 'zwarte driehoek' als ze willen aangeven welke supplementen of functionele voedingsmiddelen verboden stoffen kunnen bevatten. De drie punten van de 'zwarte driehoek' staan in die metafoor voor afslankproducten, sekssupplementen en sportsupplementen. Het voorbeeld van het prostaatbeschermende supplement met DES-hormoon doet echter vermoeden dat het probleem ook buiten de 'zwarte driehoek' kan spelen.

Spierversterkende supplementen

Afslankproducten vormen waarschijnlijk het grootste probleem, gevolgd door sekssupplementen. Het gebruik van spierversterkende producten is waarschijnlijk beperkt tot het circuit van krachtssporters, bodybuilders en andere regelmatige bezoekers van krachthonken en sportscholen. Tot voor kort ging het daarbij vooral om veelal in de Verenigde Staten geproduceerde producten, die onbekende anabole steroïden bevatten. De emeritus-hoogleraar en chemicus Aede de Groot publiceerde in 2008 een voorlopige en onvolledige inventarisatie van anabole steroïden in supplementen, en identificeerde 75 verschillende stoffen in supplementen.¹³ Instanties als de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA), de Britse Food Standard Agency (FSA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) treden met steeds meer succes op tegen deze producten, en dus lijkt dit probleem inmiddels onder controle te zijn. Daarvoor in de plaats is een nieuw probleem gekomen: dat van de energiegevendende pre-workoutsupplementen, waaraan farmacologische stoffen zijn toegevoegd zonder dat de producenten hun kopers daarvan op de hoogte stellen.

Eén van die stoffen is dimethylamylamine (DMAA). In 2012 haalden alle EU-landen alle producten met DMAA van de markt.¹⁴ DMAA heeft een amfetamineachtige

werking, hoewel zijn chemische structuur dat niet doet vermoeden. Onderzoekers van Eli Lilly beschreven de stimulerende werking van DMAA in 1946¹⁵ en Eli Lilly bracht daarop DMAA op de markt als middel tegen een verstopte neus. De productie van dat medicijn is alweer tientallen jaren geleden gestaakt.

Chemici die werken voor supplementenbedrijven ontdekten de stof in oude patentliteratuur, en zijn hem in de 21e eeuw gaan toevoegen aan een tiental producten die krachtssporters nemen, voordat ze gaan trainen. Aanvankelijk beweerden de makers van die producten dat DMAA van nature aanwezig was in geraniumolie, een stof die voedingsbedrijven en supplementenmakers in hun producten mogen verwerken. Nadat in de Verenigde Staten in 2011 twee gebruikers van DMAA overleden - in 2013 was het dodental opgelopen tot vijf¹⁶ - hebben laboratoria geraniumolie verschillende keren onderzocht, maar daarin geen DMAA kunnen aantreffen.¹⁷

Harddrugs

Nieuwe affaires maken duidelijk dat met het verdwijnen van DMAA uit de schappen van de vitaminewinkels en webshops de problemen rond krachtssportsupplement niet zijn opgelost. In januari 2014 publiceerden onderzoekers van Harvard Medical School en RIVM de resultaten van een analyse van het Amerikaanse pre-workoutsupplement Craze, dat ook in Nederlandse webwinkels aanwezig is.¹⁸ Volgens het etiket bevat dat product een extract van de Dendrobiumorchidee met stimulerende bestanddelen. De onderzoekers hadden echter verklaringen van verschillende sporters, die het product hadden gebruikt voor hun trainingen, en vervolgens door een dopingtest waren betrapt op het gebruik van amfetamines.

Toen de onderzoekers een paar potten analyseerden, vonden ze daarin inderdaad een obscure variant van amfetamine. Het ging om N,alpha-diethyl-phenylethylamine, een stof waarover Koreaanse criminologen enkele maanden

eerder ook hadden gepubliceerd.¹⁹ Koreaanse agenten hadden een grote partij in beslag genomen, die waarschijnlijk was bedoeld voor een drugskartel. De organisatie had de verbinding als een nieuwe harddrug in omloop willen brengen. Ook N,alpha-diethyl-phenylethylamine is beschreven in oude patentliteratuur. Knoll Pharmaceuticals patenteerde de stof in 1988, maar heeft de stof niet op de markt gebracht. Waarschijnlijk realiseerde Knoll zich dat N,alpha-diethyl-phenylethylamine na introductie zou kunnen worden tot een harddrug. De chemische structuur van N,alpha-diethyl-phenylethylamine gaf daartoe alle aanleiding - die lijkt sprekend op die van de verslavende synthetische harddrug met amfetamine of *meth*.

De makers van Craze maakten echter een andere afweging, en zorgden daarmee voor een voorlopig dieptepunt in de korte, maar nu al deprimerende geschiedenis van als supplement vermomde farmacologische middelen. De bedenkers van Craze gingen een stap verder dan het verstoppen van verouderde medicijnen in supplementen. Ze gingen ook een stap verder dan het gebruiken van nauwelijks geteste designermiddelen. Dit keer stopten ze een harddrug in een supplement. <

Referenties

1. Toorians AW e.a. Gynaecomastia linked to the intake of a herbal supplement fortified with diethylstilbestrol. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010 Jul;27(7):917-25.
2. Clement J, Bublely G. Prostatol and venous thromboembolism. Urology. 2008 Sep;72(3):664-6.
3. Gillis J. Herbal Remedies Turn Deadly for Patients. Washington Post, September 5, 2004.
4. Venhuis BJ e.a. Dose-to-dose variations with single packages of counterfeit medicines and adulterated dietary supplements as a potential source of false negatives and inaccurate health risk assessments. J Pharm Biomed Anal. 2014 Feb 15;89:158-65.
5. FDA warns consumers not to use Fruta Planta weight loss products. Persbericht FDA, Dec. 31, 2010.
6. Chinesische Schlankheitsmittel: Gefahr durch Wirkstoff Sibutramin. Persbericht Hessisches Sozialministerium, 08.03.2006.



7. Chinesisches Schlankheitsmittel QingQing gesundheitsgefährdend. Persbericht Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, 25-01-2006.
8. IGZ neemt illegaal geneesmiddel uit de markt. Persbericht Inspectie voor de Gezondheidszorg, 11-11-2002.
9. Venhuis BJ e.a. Towards a decade of detecting new analogues of sildenafil, tadalafil and vardenafil in food supplements: a history, analytical aspects and health risks. *J Pharm Biomed Anal.* 2012 Oct;69:196-208.
10. Venhuis, BJ e.a. Illicit erectile dysfunction products in the Netherlands; a decade of trends and a 2007–2010 product update, RIVM rapport 370030003, National Institute for Public Health and the Environment, 2010.
11. Blok-Tip L e.a. Structure elucidation of sildenafil analogues in herbal products. *Food Addit Contam.* 2004 Aug;21(8):737-48.
12. Inspectie wint zaak tegen verkoper nepviagra, Persbericht Inspectie voor de Gezondheidszorg 02-05-2007.
13. De Groot, A. Steroiden in Designersupplementen. In: *Het Anabolenboek*, Wageningen 29-2-2008. Integraal gepubliceerd op ergogenics.org.
14. Veiligheidswaarschuwing voor sporters: neem geen voedingssupplement met DMAA. Persbericht NVWA, augustus 2012.
15. Swanson EE. Comparison of pressor action of aliphatic amines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1946 Sep;88(1):10-3.
16. Singer N. F.D.A. Issues Warning on Workout Supplement. *New York Times*, April 12, 2013.
17. Lisi A e.a. Studies of methylhexaneamine in supplements and geranium oil. *Drug Test Anal.* 2011 Nov-Dec;3(11-12):873-6.
18. Cohen PA e.a. A methamphetamine analog (N,-diethyl-phenylethylamine) identified in a mainstream dietary supplement. *Drug Test Anal.* 2013 Oct 14. doi: 10.1002/dta.1578. [Epub ahead of print].
19. Lee J e.a. Identification of N-ethyl-alpha-ethylphenethylamine in crystalline powder seized for suspected drug trafficking: a research chemical or a new designer drug? *Forensic Toxicol.* 2013 31(1):54-8.