

RIJKSINSTITUUT VOOR
VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN

Rapportnr. 236850 003

**Gezondheidsrisico's veroorzaakt door het eten
van drop**

Tj.T. Mensinga, A.J.A.M. Sips, W. van den Ham,
J. Meulenbelt

juni 1998

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Hoofdinspectie Gezondheids-
bescherming in het kader van het RIVM project nr. 236850.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven
Telefoon 030 2749111, telefax 030 2742971.

Inhoud

Pagina

Lijst met afkortingen	3
Abstract	4
Samenvatting	5
1. INLEIDING	6
1.1 <i>VOORGESCHIEDENIS</i>	6
1.2 <i>GLYCYRRHIZINE, EEN NATUURLIJKE SMAAKSTOF</i>	6
1.3 <i>HUIDIGE ADVIESWAARDEN</i>	6
1.4 <i>BEVOLKINGSEXPOSITIE AAN GLYCYRRHIZINE</i>	7
1.5 <i>DE WERKING VAN GLYCYRRHIZINE</i>	8
1.6 <i>GEVOLGEN OVERMATIGE STIMULERING RECEPTOREN</i>	9
1.7 <i>VERSCHILLEN IN GEVOELIGHEID</i>	9
1.8 <i>ABSORPTIE EN DISTRIBUTIE</i>	9
2. RESULTATEN VAN RECENT UITGEVOERD KLINISCH ONDERZOEK	11
2.1 <i>GEBRUIKTE TOEDIENINGSVORMEN</i>	11
2.2 <i>GLYCYRRHIZINE PLASMACONCENTRATIES</i>	11
2.3 <i>GLYCYRRHETINE PLASMACONCENTRATIE-TIJD CURVEN, GEMIDDELDEN</i>	12
2.4 <i>GLYCYRRHETINE PLASMACONCENTRATIE-TIJD CURVEN, INDIVIDUEEL</i>	13
3. PLASMACONCENTRATIES BIJ HERHAALDE INNAME	16
3.1 <i>PLASMACONCENTRATIES BIJ DAGELIJKSE CONSUMPTIE VAN DROP</i>	16
3.2 <i>PLASMACONCENTRATIES BIJ DROPCONSUMPTIE OM DE ANDERE DAG</i>	18
3.3 <i>ADVIESWAARDE MAXIMALE DAGELIJKSE DOSIS GLYCYRRHIZINE</i>	19
4. CONCLUSIES	20
5. OVERWEGINGEN	21
LITERATUURLIJST	22
VERZENDLIJST	24

Lijst met afkortingen

AUC	Area Under the Curve, Oppervlakte onder de curve
C _{max}	Maximum concentratie
HPLC	High performance liquid chromatography, hoge-druk vloeistofchromatografie
NVIC	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, RIVM
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
t _½	Halfwaarde tijd
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
11-β-OHSD	11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase

Abstract

Glycyrrhizin is an important ingredient of liquorice products, consumed substantially in the Netherlands. Adverse effects (such as high blood pressure and edema) may occur if liquorice is consumed daily. These effects occur due to excessive exposure to glycyrrhizin causing inhibition of the enzyme beta-hydroxysteroid dehydrogenase in kidney tissue. In order to establish a recommended value for the daily consumption of glycyrrhizin from liquorice, an oral bioavailability study was performed. In 9 of the 16 volunteers about 95% of glycyrrhetic acid absorbed (the metabolite of glycyrrhizin) was removed from the body within 24 hours of consumption. However, in the other 7 volunteers the elimination process was revealed to be slower, namely for more than 48 hours. In this last group with "slow clearance", daily consumption may lead to the accumulation of glycyrrhetic acid in the body, and as a consequence to adverse effects. Keeping to a recommended value of a maximum of 200 mg glycyrrhizin daily will considerably protect the general population from the adverse effects of liquorice consumption.

Samenvatting

Glycyrrhizine (uit zoethoutwortel) is een belangrijk ingrediënt van het in Nederland veel geconsumeerde produkt drop. Het kan ziekteverschijnselen (zoals hoge bloeddruk en oedeem) veroorzaken bij dagelijkse consumptie. Deze verschijnselen ontstaan doordat bij een verhoogde blootstelling aan glycyrrhizine het enzym beta-hydroxysteroid dehydrogenase in het nierweefsel wordt geremd. Om een advieswaarde vast te stellen voor glycyrrhizine bij dropgebruik, werd een onderzoek uitgevoerd naar de beschikbaarheid van glycyrrhizine uit drop. Bij 9 van de 16 deelnemende vrijwilligers was ongeveer 95% van de opgenomen hoeveelheid glycyrrhizine (het afbraakprodukt van glycyrrhizine) binnen 24 uur reeds uit het lichaam verwijderd. Maar bij de 7 andere vrijwilligers verliep dit proces echter trager, over meer dan 48 uur. Bij deze laatste groep met “langzame klaring” kan bij dagelijkse consumptie glycyrrhizine accumulatie optreden, mogelijk gevolgd door het ontstaan van nadelige effecten. Bij het aanhouden van een advieswaarde van maximaal 200 mg glycyrrhizine per dag wordt de algemene bevolking een behoorlijke bescherming geboden tegen het optreden van de nadelige effecten van dropgebruik.

1. Inleiding

1.1 Voorgeschiedenis

Om de gezondheidsrisico's veroorzaakt door het eten van drop te kunnen evalueren werden door het RIVM een serie onderzoeken uitgevoerd. In eerste instantie dier-experimenteel, waarbij glycyrrhizine (het werkzame bestanddeel in drop) in een voederproef aan ratten werd toegediend (1-2). Glycyrrhizine bleek duidelijk bloeddruk-verhogend. Om nauwkeurige plasmaconcentratiemetingen bij humaan onderzoek mogelijk te maken werden vervolgens bepalingmethoden ontwikkeld met hoge-druk vloeistofchromatografie (3-4). Om te kunnen bepalen welke doseringen met welke frequentie bij mensen dienen te worden gebruikt en welke parameters het meest geschikt zijn om nadelige effecten te meten werd vervolgens een proefonderzoek uitgevoerd (5). Daaropvolgend werd een humane studie met 39 vrijwilligers uitgevoerd met herhaalde dosering gedurende een periode van 8 weken (6). Uit de resultaten van deze multiële dosis studie bleek dat er bij een dagelijkse dosering van 2 mg per kg lichaamsgewicht geen nadelige effecten optraden, de plasmaconcentraties van glycyrrhizine (de afbraak-stof van glycyrrhizine) bleven daarbij beneden 0.8 mg/l. Bij een hogere dosering van 4 mg per kg lichaamsgewicht per dag bleken er echter wel nadelige effecten op te treden, met glycyrrhizine-plasmaconcentraties boven 0.8 mg/l. Het NOAEL (het no observed adverse effect level) van glycyrrhizine werd daarom vastgesteld op 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

1.2 Glycyrrhizine, een natuurlijke smaakstof

Glycyrrhizine is een natuurlijke smaakstof, die middels extractie gewonnen wordt uit de gedroogde wortels van de zoethoutboom (*Glycyrrhiza glabra*). Het is een belangrijk ingrediënt van verschillende consumptie-artikelen: zoals drop, hoesttabletten, mond- en keelpastilles, kauwgom, pruimtabak, en verschillende dranken.

1.3 Huidige advieswaarden

De huidige Nederlandse advieswaarde, opgesteld in 1988, bedraagt maximaal 200 mg glycyrrhizine per dag (7). Het Wetenschappelijk Comité voor de Voeding van de Europese Unie (8) kwam in 1991 tot een lagere advieswaarde van maximaal 100 mg per dag, in overeenkomst met

de aanbevelingen van de Nordic Council uit 1993 (9). Deze laatste waarde (100 mg/dag) is m.n. gebaseerd op patiëntgegevens (betrekking hebbend op personen die zeer gevoelig zijn voor glycyrrhizine).

1.4 Bevolkingsexpositie aan glycyrrhizine

De consumptie van glycyrrhizine bevattende produkten in Nederland is bijzonder groot, vooral van drop! Epidemiologische onderzoeksgegevens uit 1992 geven aan dat ongeveer 24% van de Nederlandse bevolking opgeeft regelmatig drop te eten, 10% zelfs dagelijks (10). Deze gegevens zijn gebaseerd op de antwoorden van ingevulde vragenlijsten over voedselconsumptie afgenomen bij ruim 5.500 personen. Het aantal consumenten dat dagelijks drop eet ligt dus in de orde van ruim 1 miljoen individuen, inclusief kinderen. Welk deel van deze individuen bloot staat aan het risico van overconsumptie hangt af van de hoeveelheid drop die dagelijks wordt geconsumeerd en van de hoeveelheid glycyrrhizine per gewichtseenheid drop. Uit een aanvullend epidemiologisch onderzoek (11) — waarbij ook de hoeveelheid drop consumptie gedurende twee dagen werd geregistreerd — kan worden afgeleid dat 0.59% (ongeveer 80.000 individuen) per dag 50 tot 100 g drop consumeert en dat 0.15% (ongeveer 20.000 individuen) per dag meer dan 100 g drop consumeert. Over de hoeveelheid glycyrrhizine per gewichtseenheid drop zijn geen eenduidige gegevens beschikbaar. Het glycyrrhizinegehalte van in Nederland verkrijgbare drop bedraagt naar schatting 0.16% (Hoofinspectie Levensmiddelen 1988). Gehalte-bepalingen in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland komen uit op een glycyrrhizinegehalte variërend van 0.029% tot 0.79% (9). Naast drop, zijn er nog andere glycyrrhizine bevattende produkten zoals zoethoutwortel thee met mogelijk nog hogere glycyrrhizine gehalten, zelfs meer dan 2% (12). Gegeven een viertal veronderstelde glycyrrhizinegehaltenes (0.05%, 0.10%, 0.15% en 0.20%), kan op basis van de eerder vermelde epidemiologische onderzoeksgegevens over de dagelijkse dropconsumptie in Nederland een schatting worden gemaakt van de dagelijkse glycyrrhizine consumptie (Tabel 1).

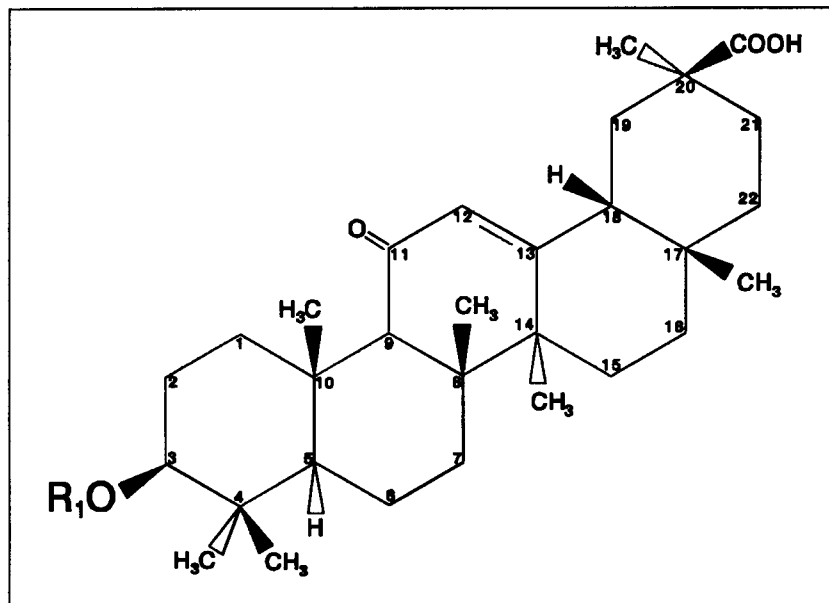
Tabel 1, Dagelijkse glycyrrhizine consumptie in Nederland (mg/dag)

Drop-consumptie g/dag	Percentage v.d. bevolking	Glycyrrhizinegehalte in drop in %			
		0.05	0.10	0.15	0.20
0	85.20	0 mg/dag	0 mg/dag	0 mg/dag	0 mg/dag
0-50	14.06	0-25 mg/dag	0-50 mg/dag	0-75 mg/dag	0-100 mg/dag
50-100	0.59	25-50 mg/dag	50-100 mg/dag	75-150 mg/dag	100-200 mg/dag
≥100	0.15	≥50 mg/dag	≥100 mg/dag	≥150 mg/dag	≥200 mg/dag

Uitgaande van een advieswaarde van ≤ 100 mg glycyrrhizine per dag zou dit betekenen dat bij een gemiddelde glycyrrhizinegehalte van bijvoorbeeld 0.10% overconsumptie voorkomt bij ongeveer 20.000 individuen (0.15% van de bevolking). Ook bij een hogere advieswaarde van ≤ 200 mg glycyrrhizine per dag kan verondersteld worden dat overconsumptie voorkomt bij een grote deelpopulatie van de Nederlandse bevolking.

1.5 De werking van glycyrrhizine

De werking van glycyrrhizine schuilt in het feit dat het een steroïdhormoon-achtige stof is (Figuur 1). Consumptie van glycyrrhizine ($R_1 = 2$ glucuron suikermoleculen) veroorzaakt een remming van het enzym 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11- β -OHS) in de nier. Glycyrrhizine en diens metaboliet glycyrrhetine ($R_1 =$ waterstofatoom) treden in bindingscompetitie met 11- β -OHS waardoor het lichaamseigen hormoon cortisol niet wordt omgezet in cortison. Van belang om te vermelden is, dat cortisol *wel* en cortison *geen* affiniteit heeft met de mineralocorticoid receptor in de nier. Door de hogere concentratie cortisol in de nier wordt de mineralocorticoid receptor overmatig gestimuleerd. Bij eenmalige consumptie van drop geven de veranderingen geen aanleiding tot klinisch zichtbare verschijnselen, maar dat kan wel het geval zijn bij (vrijwel) dagelijkse consumptie.



Figuur 1, Structuur glycyrrhizine

1.6 Gevolgen overmatige stimulering receptoren

Bij (vrijwel) dagelijkse consumptie van drop treden effecten op van een overmaat aan cortisol (gepaard gaande met een overmatige stimulering van de mineralocorticoïd receptoren). Deze effecten bestaan uit een verhoogde natriumretentie gepaard gaande met een toename van het extracellulaire vloeistof volume. Als gevolg daarvan wordt het renine-angiotensine-aldosteron systeem onderdrukt en stijgt plasma atriaal natriuretisch peptide. Een verhoogde stimulatie van de mineralocorticoïd receptor leidt daarnaast tot een verhoogde uitscheiding van kalium en H^+ , hetgeen weer leidt tot een daling van het plasma kalium gehalte en een toename van plasma bicarbonaat. Als gevolg van de bovengenoemde effecten kunnen er verschijnselen ontstaan zoals:

- Hypertensie (hoge bloeddruk)
- Oedeem (vochtophoping m.n. in de benen).

1.7 Verschillen in gevoeligheid

Zoals beschreven in paragraaf 1.5 is bekend hoe glycyrrhizine een nadelige werking kan hebben, en met welke effecten (paragraaf 1.6). Echter dit verklaart nog niet waarom er verschillen bestaan in de gevoeligheid voor glycyrrhizine. Bij eenzelfde dosering treden bij het ene individu wel en bij het andere individu geen effecten op. Uit de voorgaande pilotstudie (5) bleek in dit verband dat vrouwen gevoeliger zijn voor de effecten van glycyrrhizine dan mannen. Een van de belangrijkste redenen voor de verschillen in gevoeligheid voor glycyrrhizine zou het bestaan van grote verschillen in beschikbaarheid van de stof glycyrrhizine in het lichaam kunnen zijn. Bij “gevoelige” individuen wordt er dan meer glycyrrhizine in het lichaam opgenomen en/of is er meer beschikbaar dan bij “niet-gevoelige” individuen.

1.8 Absorptie en distributie

Na consumptie wordt glycyrrhizine in de maag niet of nauwelijks gemetaboliseerd en blijft stabiel in het maagzuurmilieu bij 37 °C. In de darmen wordt glycyrrhizine daarentegen wel gemetaboliseerd. De normale darmbacterieflora blijkt zeer efficiënt in staat om glycyrrhizine te hydrolyseren en daarbij te ontdoen van de twee glucuron suikermoleculen, waarbij de metaboliet glycyrrhetine ontstaat. Het is voornamelijk de metaboliet die wordt geabsorbeerd en opgenomen in het lichaam.

Glycyrrhetine blijft lang in de bloedbaan aanwezig. Hiervoor zijn een drietal belangrijke redenen:

1. Glycyrrhetine wordt nagenoeg niet uitgescheiden door de nier, het is een zeer sterk lipofiele verbinding. Glycyrrhetine moet vrijwel geheel door de lever uit het lichaam worden verwijderd.
2. Vanuit de bloedbaan wordt glycyrrhetine relatief traag opgenomen in de levercel; er komt in de lever o.a. een actief maar gelimiteerd opnameproces aan te pas. Aangekomen in de levercel, wordt aan glycyrrhetine een conjugatiemolecuul gekoppeld (bijvoorbeeld glucuronzuur of sulfaat). Hierdoor ontstaat een meer hydrofiele verbinding die goed kan worden uitgescheiden via de galwegen naar het darmkanaal.
3. Voor de tweede keer aangekomen in het darmkanaal zal een deel van het glycyrrhetine-conjugaat (na hydrolysering) nogmaals kunnen worden opgenomen in het lichaam. Een deel van de oorspronkelijke toegediende hoeveelheid stof komt dus in een (enterohepatische) kringloop terecht.

2. Resultaten van recent uitgevoerd klinisch onderzoek

In een recent onderzoek (in opdracht van de Hoofddirectie Gezondheidsbescherming) werd de biobeschikbaarheid van glycyrrhizine uit verschillende vormen van glycyrrhizinehoudende producten onderzocht (13-14). De uitkomsten van het onderzoek worden in het kort in de volgende paragrafen uiteengezet. Deze resultaten kunnen worden gebruikt voor de onderbouwing van beleidsbeslissingen, of en hoe de huidige Nederlandse advieswaarde voor de aanvaardbare dagelijkse inname van glycyrrhizine (maximaal 200 mg per dag) dient te worden bijgesteld.

2.1 Gebruikte toedieningsvormen

Bij het onderzoek werden vier verschillende toedieningsvormen A t/m D gebruikt zoals aangegeven in Tabel 2. Bij alle vier toedieningsvormen werd naar gewicht evenveel glycyrrhetine toegediend (ca. 130 mg). Een molecuul glycyrrhizine (molecuulgewicht 823) bestaat uit een molecuul glycyrrhetine (molecuulgewicht 471) met daaraan gebonden twee glucuronsuikermoleculen.

Tabel 2, Gebruikte toedieningsvormen

Produkt	Toedieningsvorm
A Glycyrrhetine, 130 mg	Suspensie 250 ml (80% water, 20% propyleenglycol)
B Glycyrrhizine, 225 mg	Oplossing 250 ml (water)
C Glycyrrhizine, 225 mg*	Ongezouten drop 150 g
D Glycyrrhizine, 225 mg*	Licht gezouten drop 150 g

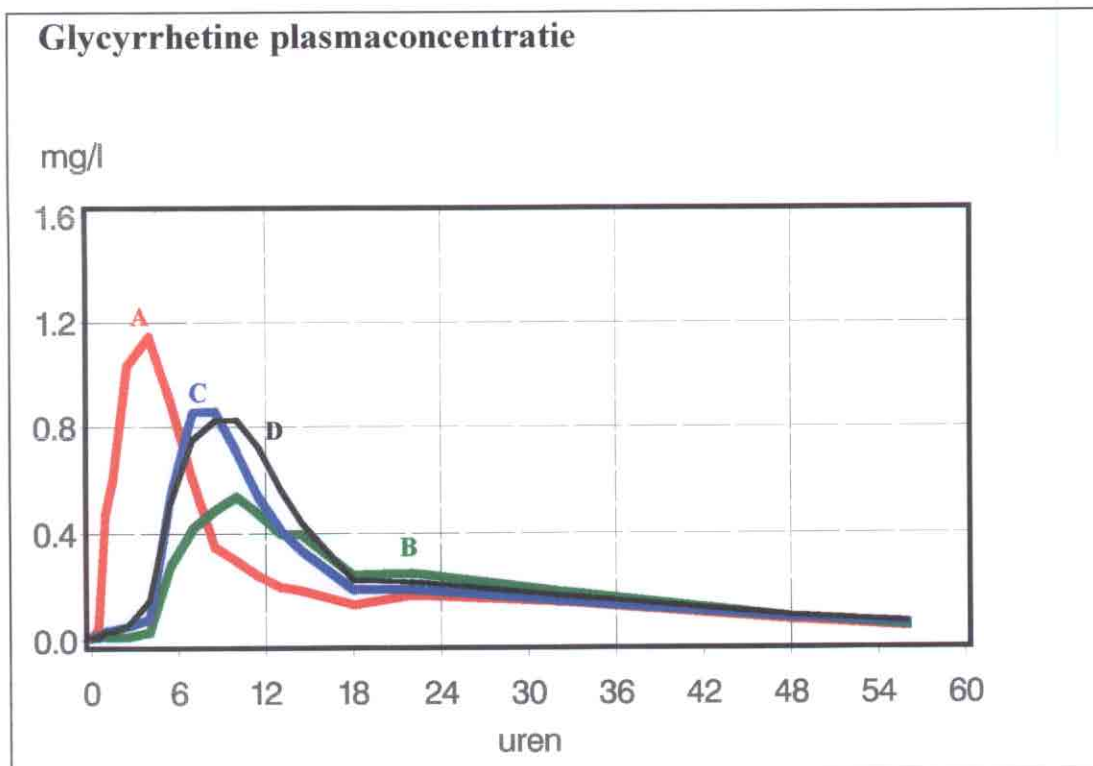
* Gewichtsgehalte van 0.15% (op basis van blokdropgehalte)

2.2 Glycyrrhizine plasmaconcentraties

De uitkomsten van het onderzoek sluiten goed aan bij de waarnemingen dat de normale bacterieflora in de darm zeer efficiënt in staat is om glycyrrhizine te metaboliseren tot glycyrrhetine. Alhoewel de absorptie van glycyrrhizine niet geheel te verwaarlozen is, kan gesteld worden dat de plasmaconcentraties van glycyrrhizine een geringe bijdrage leveren aan de effecten in de mens. Relevant voor het beoordelen van de mogelijke effecten van dropconsumptie zijn daarom met name de plasmaconcentraties van de metaboliet glycyrrhetine.

2.3 Glycyrrhetine plasmaconcentratie-tijd curven, gemiddelden

Figuur 2 geeft een indruk van de kinetiek van glycyrrhizine voor de vier beschreven toedieningsvormen A t/m D. De weergegeven concentraties (in mg/l) betreffen de gemiddelde glycyrrhetine plasmaconcentraties voor 16 personen naar tijdstip van bloedmonsterafname (19 bloedmonsters tot 56 uur na inname). De plasmaconcentratiebepalingen werden uitgevoerd met behulp van hoge-druk vloeistof chromatografie (HPLC), waarbij ook lage concentratiewaarden tot 0.007 mg/l goed detecteerbaar waren.



Figuur 2, Gemiddelde glycyrrhetine plasmaconcentraties op verschillende tijden na ingestie, voor vier verschillende toedieningsvormen: A (rode lijn), glycyrrhetine in een suspensie; B (groene lijn), glycyrrhizine in een oplossing; C (blauwe lijn), 150 g ongezoeten drop en D (zwarte lijn), 150 g gezouten drop.

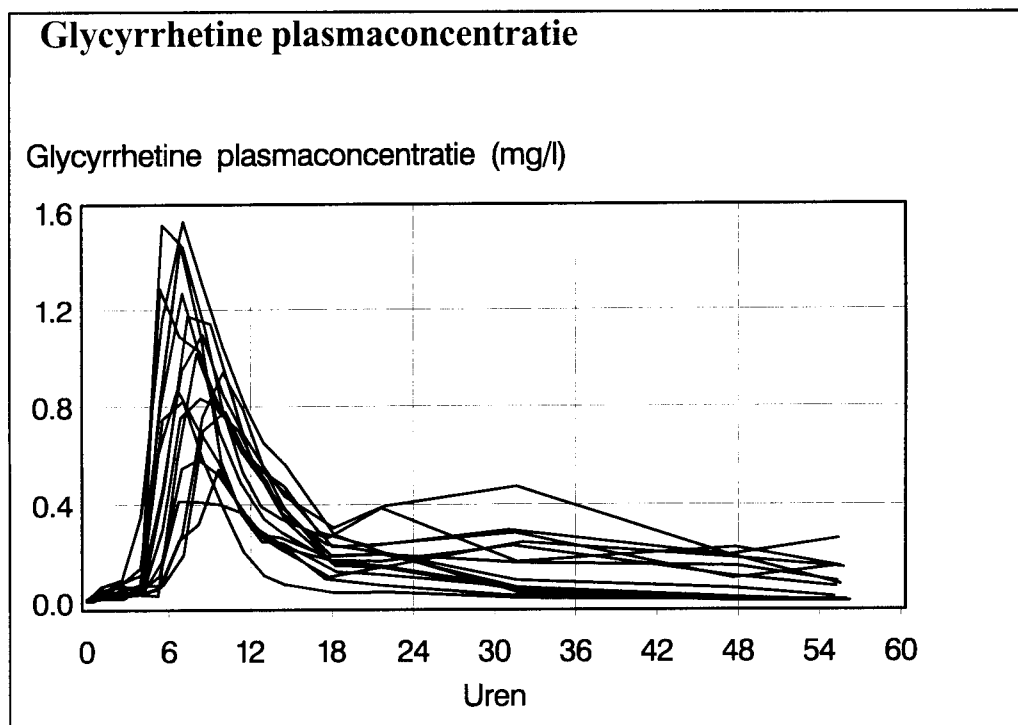
Figuur 2 geeft informatie over het volgende (op basis van de gemiddelden):

- *Intestinale bacteriële omzettingsproces*: De maximum plasmaconcentratie (C_{max}) van glycyrrhetine uit de suspensie (teststof A) verschijnt gemiddeld ruim 4 uur eerder dan de C_{max} van glycyrrhetine uit de glycyrrhizine-houdende producten (teststoffen B t/m D). Dit verschil kan verklaard worden uit het gegeven dat glycyrrhetine (teststof A) niet meer door bacteriën hoeft te worden omgezet van glycyrrhizine in glycyrrhetine. Bij de andere teststoffen B t/m D is dit wel het geval. Bij teststof A is de absorptie van glycyrrhetine in plasma al zichtbaar na ca. 30 min, terwijl dat bij de andere toedieningsvormen B t/m D pas na ca. 4 uur het geval is.

- *Absorptie*: De absorptie van teststof A (glycyrrhetine suspensie) verloopt iets sneller (iets stijlere curve) dan bij de teststoffen B, C en D. Ook hiervoor is het bacteriële omzettingsproces verantwoordelijk. Glycyrrhetine komt met een bepaalde traagheid beschikbaar uit de geconsumeerde teststoffen B (glycyrrhizine oplossing), C (ongezouten drop) en D (gezouten drop).
- *Eliminatie*: Wat vooral opvallend is, is dat de verwijdering van glycyrrhetine uit plasma in meer dan één fase lijkt te verlopen. De gemiddelde concentratie van glycyrrhetine in plasma daalt na het bereiken van het maximum niveau (C_{max}) vrij snel tot het tijdstip van ± 18 uur na consumptie. Gevolgd door een korte periode waarin de gemiddelde concentratie van glycyrrhetine in plasma op hetzelfde niveau blijft of zelfs een lichte stijging vertoont, vermoedelijk toe te schrijven is aan de heropname van glycyrrhetine uit de darm (enterohepatische kringloop). Tenslotte (vanaf ± 22 uur na consumptie) daalt de gemiddelde glycyrrhetine concentratie in plasma opnieuw, maar relatief langzamer dan in de periode tot 18 uur na consumptie.
- *Relatieve biobeschikbaarheid*: Met teststof A (glycyrrhetine suspensie) als referentiestof blijkt dat de relatieve biobeschikbaarheid van glycyrrhetine uit drop ongeveer 1 is. De AUC-waarden (de waarden van de oppervlakten onder de plasmaconcentratie-tijd curven) zijn namelijk vergelijkbaar voor de vier toedieningsvormen met eenzelfde dosis. Dit betekent, ten eerste dat glycyrrhizine zeer goed beschikbaar komt uit de matrix drop en ten tweede dat de bacteriële omzetting van glycyrrhizine naar glycyrrhetine eveneens zeer efficiënt verloopt. De verschillen in plasmaconcentraties tussen verschillende individuen zijn daarom niet te verklaren uit verschillen in verwerking van drop in de darm, maar door verschillen in snelheid van opname van de metabooliet glycyrrhetine in het lichaam en/of door verschillen in snelheid van eliminatie van de metabooliet glycyrrhetine uit het lichaam.

2.4 Glycyrrhetine plasmaconcentratie-tijd curven, individueel

In de vorige paragraaf werden de plasmaconcentratie-tijd curven gepresenteerd in de vorm van gemiddelden (per testprodukt) over de totale studiepoulatie van 16 vrijwilligers. Hieruit valt niet af te lezen wat de verschillen zijn in beschikbaarheid voor verschillende personen (spreiding). Om het plasmaconcentratie verloop van glycyrrhetine nader te kunnen evalueren staan in Figuur 3 de individuele plasmaconcentratie-tijd curven weergegeven na inname van ongezouten drop; met ter volledigheid in Tabel 3 de bijbehorende kinetische parameters van glycyrrhetine.



Figuur 3, Individuele plasmaconcentratie-tijd curven voor 150 g ongezoeten drop (produkt C)

De individuele plasmaconcentratie-tijd curven geven ons de volgende informatie

- *Grote individuele spreiding in biobeschikbaarheid:* Er bestaan grote verschillen tussen personen betreffende de maximumconcentraties (C_{max} , range 0.41 tot 1.56 mg/l) en de oppervlakte onder de curven (AUC_{tot} , range 4.8 tot 23.1 mg/l*uur). Dit betekent dat er grote verschillen tussen individuen bestaan in de hoeveelheid glycyrrhetine die door het lichaam moet worden verwerkt (het ene individu wordt meer belast dan het andere). In deze studiepopulatie (N=16) lopen de verschillen met een factor 4 uiteen, 400%.
- *Twee te onderscheiden groepen qua verloop van de plasmaconcentraties:* Bij ongeveer de helft van de studiepopulatie (N=9) kan men stellen dat de plasmaconcentratie-tijd curve een één-fasisch verloop vertoont, de plasmaconcentratie neemt exponentieel af met de tijd over de gehele studieperiode (tot 56 uur). Echter bij de andere helft van de studiepopulatie (N=7) valt een ander patroon waar te nemen. De plasmaconcentratie curve van glycyrrhetine toont bij 18 uur na inname geen daling, maar blijft min of meer op een gelijk niveau of stijgt zelfs iets van 18 uur tot ca. 32 uur na inname). Na ca. 32 uur volgt een verdere daling, die langzamer verloopt dan het geval was tot 18 uur na inname. Dit betekent dat de verwijdering van de stof glycyrrhetine uit het lichaam bij verschillende individuen met verschillende snelheden verloopt. Met als consequentie dat bij de ene groep individuen het grootste deel van de opgenomen hoeveelheid glycyrrhetine reeds binnen 24 uur uit het lichaam is verwijderd, terwijl het verwijderingsproces bij de andere groep individuen meerdere dagen in beslag

neemt. Bij dagelijkse consumptie van drop kan er bij de "langzame verwijderaars" stapeling optreden van glycyrrhetine in het lichaam, met als gevolg dat er mogelijk klinische effecten optreden.

- *Geen duidelijke verschillen tussen mannen en vrouwen:* De individuele spreiding in de beschikbaarheid van glycyrrhetine hangt niet duidelijk samen met het geslacht van de onderzochte vrijwilligers. De waargenomen grotere gevoeligheid voor drop van vrouwen in vergelijking tot mannen (5) is blijkbaar niet gebaseerd op verschillen in de beschikbaarheid. Wel zijn er in de literatuur aanwijzingen dat het vrouwelijke hormoon oestradiol de activiteit van het enzym 11 β -OHSD in de nier remt (15), waardoor bij overconsumptie de verschijnselen van hypertensie en oedeem over het algemeen eerder zouden kunnen optreden bij vrouwen dan bij mannen.

Tabel 3, Kinetische parameters van glycyrrhetine na inname van 150 g ongezoeten drop (produkt C) * aan de hand van de individuele glycyrrhetine plasmaconcentratie-tijd gegevens.

Biokinetische parameters	Gemiddelde	SD	Minimum	Maximum
C_{\max} (mg/l) [†]	1.01	0.35	0.41	1.56
Tijdstip C_{\max} (uur)	7.7	1.4	5.4	10.2
AUC [‡] (mg/l*uur)	12.2	5.3	4.8	23.1
$t_{1/2}$ (uur) [§] , tot 18 uur	4.2	1.1	2.3	6.9
$t_{1/2}$ (uur) [§] , na \pm 32 uur	17.9	11.4	4.2	34.7

* Dosis glycyrrhetine 127 mg, omgerekend uit de gemeten concen. glycyrrhizine 0.148%

† C_{\max} , maximum concentratie.

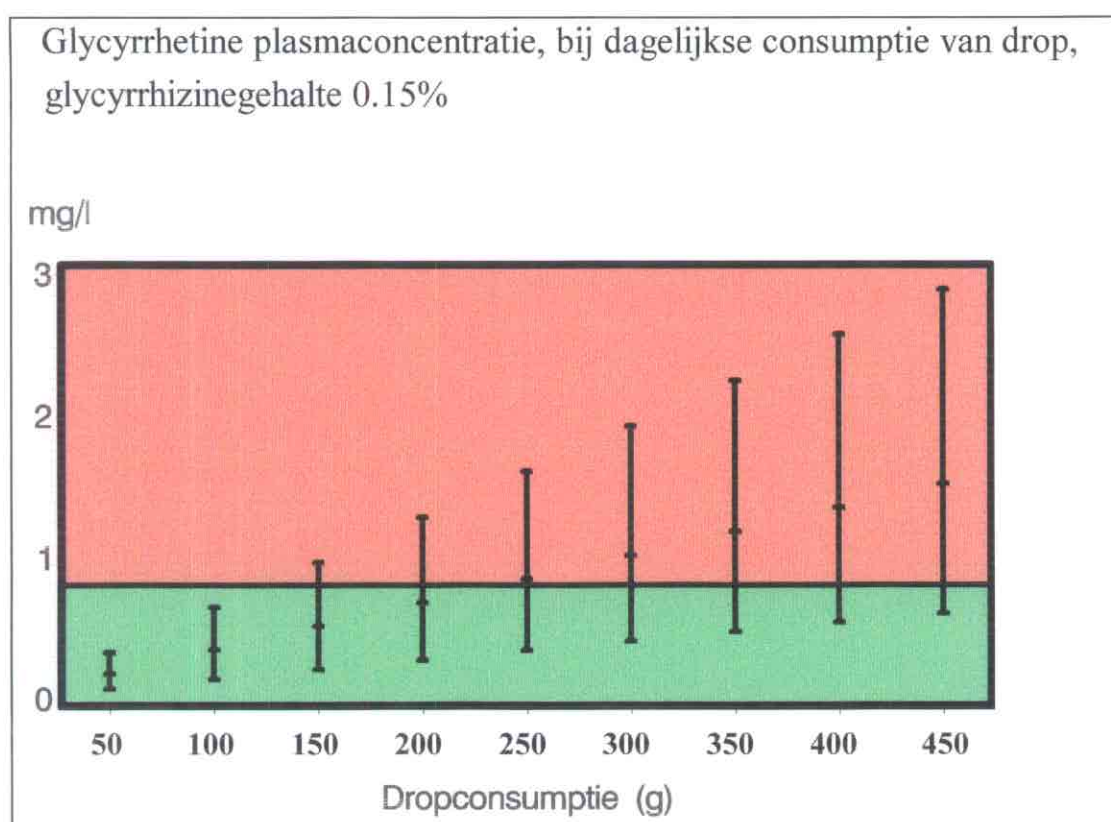
‡ AUC, area under the curve, oppervlakte onder de curve

§ $t_{1/2}$, halfwaarde tijd; bepaald uit de individuele plasmaconcentratie tijd curves

3. Plasmaconcentraties bij herhaalde inname

3.1 Plasmaconcentraties bij dagelijkse consumptie van drop

Uitgaande van de AUC-waarde (oppervlakte onder de concentratie tijd-curve), kunnen we op grond van de uitkomsten van het onderzoek met *éénmalige doseringen* een schatting maken van de plasmaconcentraties *bij herhaalde doseringen* (16-17).

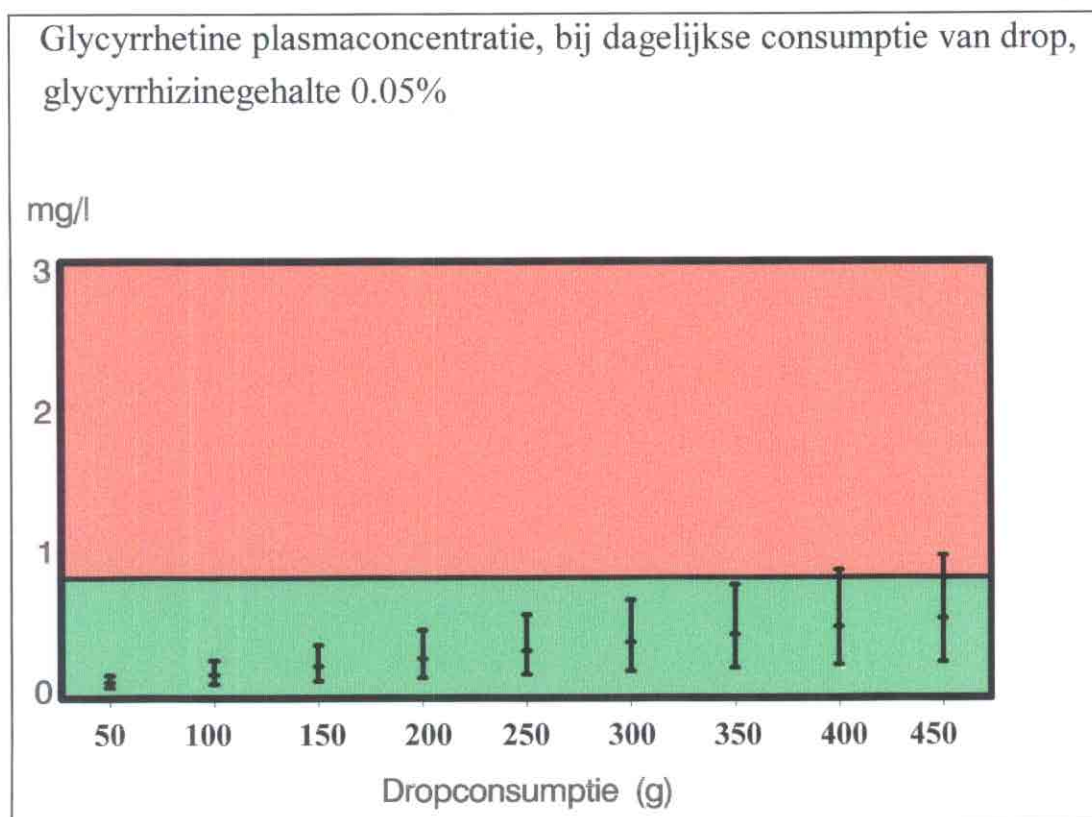


Figuur 4, Glycyrrhetine plasmaconcentratie (minimum, gemiddelde en maximum) bij dagelijkse consumptie van drop met een glycyrrhizinegehalte van 0.15%, voor verschillende dagelijkse dropconsumptie-hoeveelheden (50 tot 450 g drop per dag).

In Figuur 4 staan, voor verschillende dagelijkse dropconsumptie-hoeveelheden (50 tot 450 g drop per dag), de geschatte glycyrrhetine plasmaconcentraties bij dagelijkse consumptie weergegeven. Hierbij werd uitgegaan van een glycyrrhizinegehalte in drop van 0.15%. Het horizontale streepje op het midden van elk verticale lijn geeft de gemiddelde plasmaconcentratie weer, en de onder- en boven-einden respectievelijk de minimum en maximum concentraties. Op grond van de resultaten van het voorgaande vrijwilligersonderzoek met herhaalde dosering (6), kan worden aangenomen dat beneden een glycyrrhetine plasmaconcentratie van 0.8 mg/l

geen effecten te verwachten zijn; grafisch weergegeven d.m.v. de horizontale lijn op de scheiding tussen het rode en groene vlak (*no-effect plasmaconcentratie*). Uit Figuur 4 blijkt duidelijk dat al vanaf een **dagelijkse consumptie** van ca. 125 g drop met een glycyrrhizinegehalte van 0.15% nadelige effecten kunnen worden verwacht. Bij 125 g drop gaat het om een hoeveelheid die gelijk staat aan een kleine consumptieverpakking, gemakkelijk te consumeren binnen een relatief kort tijdsbestek van bijvoorbeeld 1 uur. Van habituele drop-gebruikers mag worden verwacht dat zij een dagelijkse hoeveelheid consumeren die groter kan zijn dan 125 g.

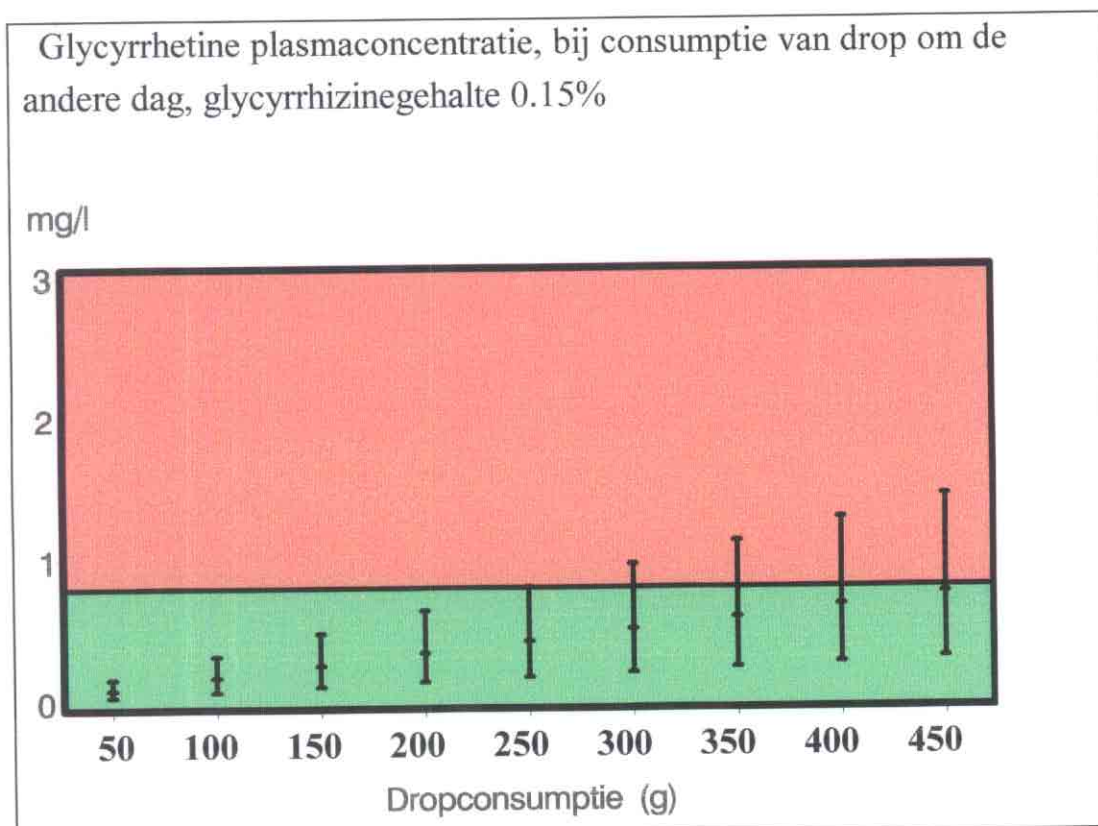
Tot nu toe werd uitgegaan van een glycyrrhizinegehalte in drop van 0.15%. Bij een lager glycyrrhizine gehalte in drop kan men uiteraard verwachten dat ook de kans op het ontstaan van effecten geringer zal zijn. Zo zullen bij een glycyrrhizinegehalte in drop van 0.05% (zie Figuur 5) pas bij een dagelijkse consumptie van ca. 375 g drop of meer effecten te verwachten zijn. Echter, de smaak van drop hangt samen met het glycyrrhizinegehalte, zodat de smaakindruk een belangrijke bepalende factor is van het glycyrrhizinegehalte in drop.



Figuur 5, Glycyrrhetine plasmaconcentratie (minimum, gemiddelde en maximum) bij dagelijkse consumptie van drop met een glycyrrhizinegehalte van 0.05%, voor verschillende dagelijkse dropconsumptie-hoeveelheden (50 tot 450 g drop per dag).

3.2 Plasmaconcentraties bij dropconsumptie om de andere dag

In de voorgaande analysebeschrijvingen werd uitgegaan van een dagelijkse consumptie van drop, bij glycyrrhizinegehalten van respectievelijk 0.15% en 0.05% (Figuren 4 en 5). Als het glycyrrhizinegehalte in drop niet wordt verlaagd (gehalte houden op 0.15%), maar in plaats daarvan de dosisfrequentie wordt verlaagd, van dagelijks gebruik (dosisinterval 24 uur) naar gebruik om de andere dag (dosisinterval 48 uur), dan kunnen effecten worden verwacht bij consumptie van ca. 250 g drop of meer per keer (Figuur 6).



Figuur 6, Glycyrrhetine plasmaconcentratie (minimum, gemiddelde en maximum) bij consumptie om de andere dag (dosis-interval 48 uur) van drop met een glycyrrhizinegehalte van 0.15%, voor verschillende dagelijkse consumptie-hoeveelheden (50 tot 450 g drop per dag).

3.3 Advieswaarde maximale dagelijkse dosis glycyrrhizine

Bij een glycyrrhizinegehalte in drop van 0.15% zijn geen nadelige effecten te verwachten bij een dagelijkse consumptie van 125 g drop of minder (Figuur 4), omgerekend 188 mg glycyrrhizine per dag of minder. Dit betekent dat de advieswaarde van 200 mg glycyrrhizine per dag die in Nederland wordt gehanteerd redelijk voldoet.

4. Conclusies

Voor het beoordelen van de risico's op het optreden van nadelige effecten van dropoverconsumptie is het van belang rekening te houden de volgende variabelen die met name de blootstelling bepalen:

- Hoeveelheid dropconsumptie (g drop)
- Frequentie dropconsumptie (dagelijks dan wel niet dagelijks)
- Gehalte glycyrrhizine in drop

Uitgaande van dit samenstel van drie consumptieparameters, geven de uitkomsten van het huidige RIVM-onderzoek naar dropgebruik (aansluitend aan de uitkomsten van vorige RIVM-onderzoeken) aan dat de advieswaarde van een maximale dagelijkse consumptie van 200 mg glycyrrhizine redelijk voldoet, met een veilige grenswaarde die de algemene bevolking voldoende bescherming biedt tegen het optreden van de nadelige effecten van dropgebruik. Bij deze advieswaarde moet wel de opmerking worden geplaatst dat deze een *voorwaardelijke advieswaarde* vertegenwoordigt, namelijk gebaseerd op een glycyrrhizinegehalte in drop niet hoger dan 0.15%. Zoals ook aangegeven is in de inleiding werden buiten Nederland hogere glycyrrhizinegehalten in consumptiegoederen aangetroffen. Als we uitgaan van de Nederlandse situatie kunnen we in Tabel 4 aangeven welke maximale hoeveelheid drop (uitgedrukt in g) nog veilig kan worden geconsumeerd (bij een advieswaarde van ≤ 200 mg glycyrrhizine per dag), afhankelijk van het glycyrrhizinegehalte en de frequentie van dropgebruik.

Tabel 4, Hoeveelheid drop die veilig is in te nemen naar consumptiefrequentie en glycyrrhizinegehalte

Consumptiefrequentie	Glycyrrhizinegehalte		
	0.15%	0.10%	0.05%
Dagelijks	<125 g drop	<180 g drop	<375 g drop
Om de andere dag	<250 g drop	<360 g drop	<750 g drop

* In hoeveelheid overeenkomend met een kleine consumptieverpakking, gemakkelijk te consumeren in een relatief kort tijdsbestek van bijvoorbeeld 1 uur.

5. Overwegingen

Uitgaande van de onderzoeksresultaten en van het samenstel van de (in de conclusie genoemde) drie consumptieparameters, kan men een aantal overwegingen noemen om de gezondheidsrisico's van dropgebruik te beperken, zoals:

A) Glycyrrhizinegehalten in drop aanpassen

Kiest men voor een verlaging van het glycyrrhizinegehalte in drop dan kunnen de gezondheidsrisico's van overconsumptie worden beperkt, omdat men dan een grotere hoeveelheid drop kan innemen zonder een te hoge glycyrrhetine-belasting te krijgen. Echter, de smaak van drop hangt samen met het glycyrrhizinegehalte, zodat de smaakindruk een belangrijke bepalende factor is van het glycyrrhizinegehalte in drop.

B) Inhoud per verpakking aanpassen

Men kan er ook voor kiezen de hoeveelheid drop per consumptieverpakking aan te passen, om op die manier de gezondheidsrisico's door glycyrrhetine-overbelasting te beperken. Per verpakkings-eenheid bijvoorbeeld een hoeveelheid overeenkomend met de advieswaarde van maximaal 200 mg glycyrrhizine. De uitkomst van deze aanpassing zal daarbij sterk afhankelijk zijn van het dropgebruik door de consument, het gaat immers om een relatief geringe hoeveelheid drop die nog veilig dagelijks kan worden geconsumeerd.

C) Consumptiefrequentie aanpassen

Kiest men voor risicobeperking door consumentenvoorlichting, dan kunnen de risico's van glycyrrhetine-overbelasting worden beperkt door het geven van het advies niet dagelijks drop te consumeren, bijvoorbeeld door een aanduiding op de consumptieverpakking dat *dagelijks* dropgebruik schadelijk kan zijn voor de gezondheid.

Literatuurlijst

1. Van Velsen FL, Garbis-Berkvens JM, Van Leeuwen FXR, Zandberg P, en Van den Eshof AJ. Onderzoek naar hypertensie onder invloed van glycyrrhizine bij de rat, I; 1984. RIVM rapport nr. 617915 001
2. Van Velsen FL, Franken MAM, Loeber JG, Van den Eshof AJ, Hillen FC, Rauws AG, en De Jong W. Onderzoek naar hypertensie onder invloed van glycyrrhizine bij de rat, II; 1984. RIVM rapport nr. 617915 002
3. Koops R, De Groot G, en Savelkoul TJF. Bepaling van glycyrrhetezuur in humaan plasma met hoge-druk vloeistofchromatografie en geautomatiseerde kolomschakeling, 1989. RIVM rapport nr. 348801002
4. Somers HHJ, Stolker AAM, Van Gelderen CEM, Savelkoul TJF, en Van Ginkel LA. Bepaling van glycyrrhetezuur in humaan plasma met hoge-druk vloeistofchromatografie; methodeontwikkeling en monsteranalyse, 1995. RIVM rapport nr. 348801006
5. Van Vloten P, Savelkoul TJF, De Groot G, Koops R, Loeber JG, Van Leeuwen FXR, Looman CWN, en Van der Maas PJ. Onderzoek naar de biologische effecten van verschillende doseringen glycyrrhizine bij menselijke vrijwilligers (pilot study), 1989. RIVM rapport nr. 348801 001
6. Bijlsma JA, Van Vloten P, Van Gelderen CEM, Mensinga TjT, Mout HA, Elvers LH, van Leeuwen FXR, Stolker AAM, Van Ginkel LA, Looman CWN, Van der Maas PJ, Koomans HA, Savelkoul TJF. Onderzoek naar de effecten van verschillende doseringen glycyrrhizine bij vrouwelijke vrijwilligers, 1996. RIVM rapport nr. 348801 004
7. Voedingsraad. Nederlandse Voedingsadvieswaarden 1988. Den Haag: Voorlichtingsbureau van de Voeding, 1988
8. Commission of the European Communities: Food science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (twenty ninth series). Recommendations on glycyrrhizic acid in liquorice products. Opinion expressed on 11 October 1991. 1992; Report EUR 14482 EN.

9. Nordic Council: Adverse health effects of glycyrrhizic acid in licorice - a risk assessment. Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter 1993; 526: 1-32.
10. Hulshof KFAM, Bloemberg BPM, Van den Brandt PA, Brants HAM: Voedselconsumptiegegevens verkregen met behulp van een frequentielijst. Voedselconsumptiepeiling 1992. 1994; TNO-Rapport V 94.696.
11. Hulshof KFAM, Kistemaker C: The consumption of licorice and the intake of ammonium chloride among Dutch population groups (second Dutch National Food Consumption Survey). 1994; TNO-report V 94.298.
12. Spinks EA, Fenwick GR: The determination of glycyrrhizin in selected UK liquorice products. Food Addit and Contam 1990; 7: 769-778.
13. Mensinga TjT, Meulenbelt J. Clinical study on the bioavailability of glycyrrhizic acid. I Clinical observations, 1998. RIVM rapport nr. 236850 001.
14. Mensinga TjT, Sips AJAM, Van den Ham W, Meulenbelt J. Clinical study on the bioavailability of glycyrrhizic acid. II Bioavailability of glycyrrhizic acid, 1998. RIVM rapport nr. 236850 002 (in voorbereiding).
15. Low SC, Assaad SN, Rajan V, Chapman KE, Edwards CRW, Seckl JR. Regulation of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase by sex steroids in vivo: further evidence for the existence of a second dehydrogenase in rat kidney. J Endocrinol 1993;139:27-35.
16. Rowland M, Tozer TN. Multiple-dose regimens In: Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications, 2nd revised ed. Lea and Febiger, Philadelphia, USA, 1989.
17. Kränenbühl S, Hasler F, Frey BM, Frey FJ, Brenneisen R, Krapf R. Kinetics and dynamics of orally administered 18β -glycyrrhetic acid in humans. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:581-5.

Verzendlijst

- 1-5 Dr. F. Schuring, Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming, Ministerie van VWS
- 6-10 Mr. S. van Hoogstraten, Directie Gezondheidsbeleid, Ministerie van VWS
- 11 Dr.ir. P.C. Bragt, Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming, Ministerie van VWS
- 12 Drs. R. Top, Directie Gezondheidsbeleid, Ministerie van VWS
- 13 Voorzitter van de Gezondheidsraad
- 14 Ir. P. Croes, Voedingsmiddelenchemicus Nederlandse Dropfabrikanten
- 15 Dr. A.R.M.M. Hermus, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud
- 16 Dr. J.W.M. Lenders, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud
- 17 Drs. S. van Uum, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud
- 18 Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen, Academisch Ziekenhuis Utrecht
- 19 Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
- 20 Directie RIVM
- 21 Dr.ir. G. de Mik, Sectordirecteur Stoffen en Risico's
- 22 Dr. J. Meulenbelt, Laboratoriumhoofd Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
- 23 Dr.ir. E. Lebret, Laboratoriumhoofd Laboratorium voor Blootstellingsonderzoek
- 24-27 Auteurs
- 28-33 Strategisch Bureau Directie, Voorlichting & Public Relations
- 34 Bureau Rapportenregistratie
- 35 Bibliotheek RIVM
- 36-55 Bureau Rapportenbeheer
- 46-70 Reserve