

# Problemen met pyrrolizidine-alkaloïden

TEDJE VAN ASSELDONK | Pyrrolizidine-alkaloïden zijn nogal eens de oorzaak van negatief nieuws over kruiden. In 2019 maakte de NVWA inspectieresultaten bekend over de gehalten in producten van sint-janskruid. In 2020 worden nieuwe Europese normen verwacht voor pyrrolizidine-alkaloïden in levensmiddelen. Wat voor stoffen zijn dit nu eigenlijk, wat zijn de risico's, hoe komen ze terecht in voedingsmiddelen of kruidenproducten en wat moet er gedaan worden om de risico's acceptabel te houden? Onderstaand artikel geeft een beknopte uitleg over deze problematische stoffen.

Het gevaar van pyrrolizidine-alkaloïden (PA's) is vooral bekend geworden doordat koeien of paarden soms hooi aten met daarin te veel *Jacobaea vulgaris* (syn. *Senecio jacobaea*), waarna ze doodgingen aan leverocclusie (VOD: *Veno-Occlusive Disease*). De eerste melding hiervan stamt al uit 1903. Incidenteel is in de loop van de vorige eeuw humane casuïstiek beschreven. Dit waren enkele incidenten uit de fytotherapie betreffende overmatig gebruik van *Tussilago* en *Petasitis*

spp. en epidemiologische rampen met graan dat PA's bevatte, doordat onkruid (meest zaden van *Heliotropium* spp.) was meegeëogst. Er zijn ruim 6000 plantensoorten die PA's aanmaken. Deze zijn echter lang niet allemaal gevaarlijk bij consumptie in normale hoeveelheden. In de literatuur zijn er momenteel ruim 650 PA's beschreven. Er is veel verschil in toxiciteit tussen de verschillende typen PA's. Deze verschillen worden in een kader bij dit artikel toegelicht [1,2,3].

## TOXICITEIT

Planten als *Symphytum officinale*, *Borago officinalis*, *Petasites hybridus* en *Tussilago farfara* zijn jarenlang zowel in veevoer als in humane kruidenproducten gebruikt zonder dat hier opvallende problemen mee waren. Deze planten kunnen echter toxische (onverzadigde) PA's\* bevatten. Toxische PA's komen vooral voor in de ruwbladigenfamilie, enkele groepen uit de composietenfamilie, enkele vlinderbloemigen en een paar planten uit de maagdenpalmfamilie. »

\* In het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten [7] zijn toxische pyrrolizidine-alkaloïden als volgt omschreven: esteralkaloïden die zijn afgeleid van necinediol (7-hydroxy-1-hydroxy-methylpyrrolizidine) met een 1,2-onverzadigde binding, inclusief de onderscheiden N-oxides (PANO). Zie kadertekst voor uitleg.

## VERSCHILLENDE TYPEN PYRROLIZIDINE-ALKALOÏDEN

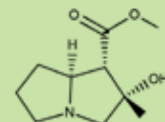
Alkaloïden is de overkoepelende term waarmee een groot aantal plantenstoffen kan worden aangeduid, met heel verschillende samenstelling en werking. Veel van deze verbindingen kunnen potente effecten hebben op het menselijk zenuwstelsel. Bekende voorbeelden van alkaloïden zijn cocaïne, nicotine, morfine en cafeïne. Veel plantenstoffen bevatten cyclische structuren. Doorgaans zijn dit benzeenringen die uit zes koolstofatomen (C) bestaan. Deze ringen, open of gesloten, kunnen gekoppeld zijn tot soms heel lange ketens. Bij alkaloïden zijn een of meerdere stikstofatomen (N) in zo'n structuur opgenomen. Ze hebben hierdoor een basisch karakter, in tegenstelling tot veel andere plantenstoffen die (licht) zuur zijn. Er zijn heel veel en sterk verschillende alkaloïden en ze worden in aparte groepen ingedeeld. De pyrrolizidine-alkaloïden (PA's) vormen een specifieke groep binnen de alkaloïden.

PA's hebben als kern van het molecuul twee met elkaar verbonden pentacyclische (ring van 5 C-atomen) verbindingen, waarbij een stikstofatoom (N) een van de twee gedeelde atomen is. Dit heet een necinegroep. De plant maakt deze kern van de aminozuren ornithine en arginine. De necinegroep kan verzadigd of onverzadigd zijn. Dat maakt veel verschil uit voor de schadelijkheid van het betreffende PA. Tussilagine (zie figuur 1) is een van de eenvoudige PA's, waarbij slechts enkele andere zijgroepen aan de necinegroep

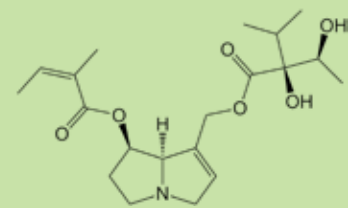
vastzitten. Bij tussilagine is de kern verzadigd. Hierdoor is dit een van de onschadelijke PA's. Bij symphytine (zie figuur 2) is de necinegroep echter onverzadigd, wat te zien is aan de dubbele binding tussen het eerste en tweede C-atoom van de rechterring. De binding van de twee groepen links- en rechtsboven bij symphytine is een esterband (C-O-C) en daarom heet symphytine een onverzadigde diëster-PA. Naast eenvoudige PA's en diëster-PA's komen er ook mono-esters van PA's voor. Ook kunnen de twee esters samen weer één grote ringstructuur vormen, wat dan een macrocyclische ester heet. Een voorbeeld is afgebeeld in figuur 3: senecionine. Die laatste verbinding komt vooral voor bij *Senecio* spp., terwijl planten uit de ruwbladigenfamilie doorgaans mono- en diësters maken.

Per plant kunnen diverse PA's voorkomen. *Tussilago* bevat bijvoorbeeld naast tussilagine ook macrocyclische PA's [1,2]. PA's komen in de plant vaak voor in een zogenaamde N-oxidevorm (PANO). PANO's hebben aan het stikstofatoom (N) van de necinegroep een negatief geladen zuurstofatoom (O) zitten (figuur 4). In de plant kunnen PANO's zowel in een verzadigde als in een onverzadigde vorm voorkomen. In het lichaam kunnen PANO's metabolisch ontstaan als een stap in de ontgiftingsreactie die door leverenzymen, en dan met name cytochroom P-450 mono-oxygenase, wordt uitgevoerd. De aldus ontstane metabolieten kunnen na binding aan glutathion geconjugeerd worden om ze gereed te maken voor

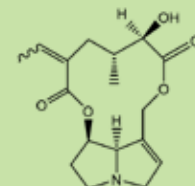
uitscheiding. Echter, deze door metabolisatie ontstane PANO's kunnen soms in het lichaam weer worden teruggevormd naar een onverzadigde PA, die DNA-adducten kan veroorzaken en daarmee carcinogene effecten kan hebben. Daarom worden ook 1,2-onverzadigde PANO's als schadelijke verbindingen beschouwd [1].



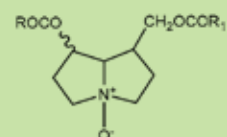
FIGUUR 1 | Tussilagine (een eenvoudige, verzadigde PA)



FIGUUR 2 | Symphytine (onverzadigde PA-diëster)



FIGUUR 3 | Senecionine (onverzadigde macrocyclische PA-ester)



FIGUUR 4 | Basisstructuur van een PA-N-Oxide (PANO) (R en R1 geven hier verschillende mogelijke zijgroepen weer)

Verzadigde PA's zijn onschadelijk. In veel medicinaal gebruikte planten, zoals in *Echinacea* spp., komen deze verbindingen voor. De schadelijkheid van onverzadigde PA's kan zeer verschillen. De eenvoudige, kleine PA's zijn vrij onschuldig, de mono- en diësters zijn potentieel schadelijker en de macrocyclische onverzadigde esters zijn het gevaarlijkst. Het gevaar bestaat er vooral uit dat ze bij langdurig gebruik vrijwel ongemerkt progressieve leverschade geven, eventueel resulterend in VOD. Eigenlijk zijn het pro-toxines, want pas na metabolisatie door de lever ontstaan de actieve metabolieten die aan eiwitten, maar ook aan het DNA van met name levercellen kunnen binden. Dat laatste is kenmerkend voor carcinogene verbindingen. Ze beschadigen op deze manier leverparenchymcellen en ze kunnen bij verdergaande belasting ook sinusoidale levercellen beschadigen. Doordat daardoor de aderen in de lever beschadigd kunnen raken ontstaat een VOD, tegenwoordig ook wel *hepatic sinusoidal obstruction syndrom* (HSOS) genoemd [1]. Ook longoedeem en pleurale effusie komen voor [4].

Een probleem is dat chronische vergiftiging, met name bij dieren, vaak erg laat wordt ontdekt, omdat er bijvoorbeeld pas na een half jaar problemen ontstaan [2]. In 1978 werden in de VS carcinoginiteitsstudies met ratten gedaan. De toxische PA lasiocarpine werd toegediend in doses van 0-1,5 mg/kg lichaamsgewicht(lg)/dag. In 2003 is door hetzelfde instituut bij ratten en muizen de toxische PA riddelliine getest, in doses van 0-1 mg/kg lg/dag (ratten) en 0-3 mg/kg lg/dag (muizen). In alle gevallen trad grootschalige sterfte op bij de hoogste doses. Bij lagere doses ontwikkelden zich hemangiosarcomen in de lever en ook andere carcinomen [5]. Op basis hiervan is door de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) berekend dat een veilige dage-

lijkse dosis onder de 0,35 µg toxische PA's per dag dient te blijven, uitgaande van een lichaamsgewicht van 50 kg. De Europese Geneesmiddelenautoriteit (EMA) sluit zich hierbij aan, maar stelt dat voor een korte periode een inname van maximaal 1,0 µg/dag kan worden toegestaan, alhoewel in de toekomst gestreefd wordt naar 0,35 µg/dag als maximuminname [6]. Recent deed Stegelmeier experimenten met diverse levercellijnen en ontwikkelde een testmodel met kippen, omdat hij vermoedde dat knaagdieren beter met PA's kunnen omgaan dan grotere dieren. Hij stelde vast dat verschillende PA's nog giftiger zijn dan riddelliine maar dat we eigenlijk nog te weinig weten over de langetermijneffecten van subacute doses [2].

Acute PA-vergiftiging bij mensen is onder meer beschreven na het gebruik van meel waarbij veel *Heliotropium*, *Crotalaria* of *Senecio* spp. (akkeronkruiden) met het graan meegemalen waren. Dit kan leiden tot een epidemie van hart-, long- en leveraandoeningen met eventueel dodelijk afloop [2,3]. Dergelijke gevallen zijn beschreven voor Pakistan, India en Afghanistan (charmakië, ook wel kamelenbuik genoemd vanwege de sterk opgezwollen buik) [1,6]. In Tadjikistan zijn in 1993, door tarwe die vervuild was met zaden van *Heliotropium lasiocarpum* meer dan zestig doden gevallen en er werden 3906 personen met leverziektes geregistreerd [1].

## WETGEVING

In Nederland heeft het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten (WBK) in 2001 een norm gesteld voor PA's. Genoemd worden de meeste planten die in de handel zijn uit de ruwbladigenfamilie (zoals *Borago*, *Symphytum*, *Alkanna*, *Lithospermum* en *Heliotropium* spp.) en diverse composieten (zoals *Eupatorium* spp., *Petasisis hybridis*, *Tussilago farfara* en alle *Senecio* spp.);

andere families worden niet genoemd. De norm is dat er maximaal 1 µg PA's (1 microgram, dus 1/1000 milligram) per kg of per liter in mag zitten (oftewel 1 ppb) [7]. Wat hierbij opvalt, is dat de gestelde norm erg laag gekozen is. Deze norm is ook niet gerelateerd aan dagelijks gebruik, dus voor een kilo brood geldt dezelfde hoeveelheid als voor een kilo peper. De genoemde 1 µg/liter was destijds de detectiegrens.

De reden voor de extreem lage Nederlandse norm in het WBK is onbekend, zo evalueerde het RIVM in 2014 [5]. In Duitsland is de grens voor kruidengeneesmiddelen 1 µg PA's per persoon per dag. Dit geldt nu voor maximaal zes weken; bij langduriger gebruik is het maximum 0,1 µg/dag. In Australië en Nieuw-Zeeland, waar veel honing wordt verhandeld met een hoog PA-gehalte, is de norm 1 mg (dus 1000 µg) per kg lichaamsgewicht per dag [8]. Bijen zijn dol op ruwbladigen en in planten uit de ruwbladigenfamilie komen veel PA's voor. Hierdoor zitten in honing vaak meer PA's dan in diverse landen is toegestaan\*\*. Het wachten is op een geharmoniseerde Europese regelgeving. Nu hanteert de NVWA in de praktijk de norm van 400 ppb (400 µg PA's/kg), die naar verwachting in 2020 als nieuwe PA-norm in de EU van kracht wordt [9]. Per 1 januari 2020 is het WBK gewijzigd, maar de 1 ppb-norm blijft hetzelfde. De herkomst van de PA's hoeft niet meer te worden aangetoond en er is ruimte gemaakt voor uitzonderingen, als de verordening (EG) 1881/2006 wordt aangepast.

De hier besproken norm geldt voor inwendig gebruik. Uitwendig gebruik, zoals in smearwortelzalf, is niet gereguleerd. Volgens EMA worden er weinig tot geen toxische PA's door de huid opgenomen. Wel is gezondheidsschade voorgekomen bij een baby die borstvoeding kreeg van een moeder die smearwortelzalf gebruikte voor haar pijnlijke tepels [10].

## RISICOBEHEERSING HEEFT EEN PRIJS

Van belangrijke PA bevattende kruiden zoals *Tussilago farfara* en *Petasisis hybridis* worden door de industrie PA-vrije preparaten gemaakt door middel van superkritische CO<sub>2</sub>-extractie of andere technieken. Ontwikkeling van dergelijke preparaten is kostbaar. Dit soort technische oplossingen is dan vaak ook alleen betaalbaar voor heel grote partijen.



AFBEELDING 1 | *Heliotropium indicum* L. Foto Bubai Bera

\*\* Zie artikel over toxische plantenstoffen in bijenproducten, pagina 11

Zelfs de aanwezigheid van één flinke *Jacobaea*- of *Senecio*-plant in een hectare sint-janskruid kan de hele oogst al boven de nu gehanteerde drempelwaardes laten stijgen. Dit is dus nogal een uitdaging voor de telers die *good agriculture and collecting practice* (GACP) nastreven, en de GACP-regels zullen hierop moeten worden toegespitst, schreef de EMA in 2016. Zij gaf daarbij aan dat dit niet van de ene op de andere dag realiseerbaar zal zijn [6]. Uiteindelijk is de registratiehouder van het kruidengeneesmiddel verantwoordelijk voor de afwezigheid van toxische PA's in zijn product. Maar in hoeverre kan hij die verantwoordelijkheid naar de teler doorschuiven? De markt betaalt ongeveer € 3,- voor een kilo anijszaad of meidoornbloem en zo'n € 2,50 voor een kilo spireabloem of oreganoblad [11]. Voor deze bedragen kan niet handmatig geoogst of plant voor plant gecontroleerd worden. De gespecialiseerde testen op de 28 belangrijke PA's kosten circa € 300,-, maar meer commerciële bureaus bieden het voor rond de € 100,- aan. In feite moet elke oogst opnieuw getest worden, want resultaten uit het verleden zeggen weinig; het gaat mogelijke om slechts enkele onkruidjes\*\*\*.

Door de inkoop van goedkope, machinaal geoogste grondstoffen en een gebrekkige controle hierop door de verwerkende industrie, neemt het risico op vervuiling van producten door onkruid toe. Dat geldt voor alle levensmiddelen, niet alleen voor kruiden. En het blijft niet alleen bij PA's: ook tropaanalkaloïden, furocoumarinen en lectinen zijn in sommige levensmiddelen te veel aanwezig. De trend naar steeds sterker geconcentreerde kruidenextracten brengt nieuwe consumentenrisico's met zich mee, die bij de klassieke theeën en 1:5-ethanol-extracten niet bestonden.

## DISCUSSIE OVER RISICO'S EN LIMieten

Over de schadelijkheid van de PA's in de traditioneel veelgebruikte kruidengeslachten *Tussilago*, *Petasites* en *Symphytum* bestaat discussie. Eigenlijk zijn de hier beschreven problemen bij normaal gebruik in de kruidengeneeskunde in Europa nooit gezien. Het lijkt er wel op dat hoge doses van de toxische PA's (meer dan 1 mg per kg lichaamsgewicht) VOD in mensen veroorzaken, maar dit is informatie gebaseerd op slechts enkele individuele gevallen, aldus de EMA in 2016 [6]. Mogelijk speelt bij het normale kruidengebruik een

antagonisme van PA's met andere plantenstoffen, zoals looistoffen, een rol [3,12]. Langdurige inname van voedingssupplementen op basis van *Symphytum officinale* heeft echter wel aanleiding gegeven tot vergiftigingen [4]. Ook zijn er de laatste decennia meldingen gekomen uit Amerika en China van (soms ernstige) VOD-gevallen die gerelateerd waren aan het gebruik van kruiden met PA's uit de Traditionele Chinese Geneeskunde [6].

Na een oproep van de EFSA zijn door een EU-land PA-analyseresultaten van 14.604 honingmonsters ingestuurd; een tweede EU-land had 351 monsters van diervoeding ingebracht [13]. In de bulkhoning zaten doorgaans veel PA's, in de retailhoning minder, maar er waren hoge uitschieters. De EFSA concludeerde in 2011 dat de PA's in honing een risico vormen, vooral als kinderen veel honing gebruiken. Maar er waren niet genoeg gegevens voorhanden om iets te zeggen over andere risico's. De EFSA sprak hierbij uit dat alleen de 1,2-onverzadigde PA's risicovol zijn en benoemde een flink aantal toxische PA's.

Een internationale onderzoeksgroep bekeek voor de EFSA de blootstelling aan toxische PA's in de Europese voeding. Zij analyseerde een groot aantal levensmiddelen uit zes EU-landen. Er werd naar 28 en soms 35 toxische PA's gekeken in vlees, zuivel, (kruiden)theeën en voedingssupplementen [14]. Naar graanproducten werd niet gekeken. Dat is vreemd, omdat echt grootschalige rampsituaties met PA's vaak alleen met granen zijn opgetreden [1-4,8]. In vlees werden geen, en in zuivelproducten werden geringe hoeveelheden PA's aangetroffen. In thee, zowel zwarte als kruidenthee, werd bij 91% meetbare PA-concentraties gevonden. Gemiddeld ging het om 6,13 µg/liter gezette thee, maar er waren uitschieters tot 64 µg/l thee. Rooibos scoorde gemiddeld 7,99 µg/l thee; kamille gemiddeld 3,67 µg/l thee.

Bij de voedingssupplementen werd in 63% van de monsters PA's gevonden. Het ging gemiddeld om 317,6 µg/kg, maar dat kwam door enkele uitschieters, waarbij PA-producerende planten waren gebruikt. De mediaan lag hier bij 11,4 µg/kg. Onverwachte PA-risico's bleken er te kleven aan *Valeriana*-, *Passiflora*- en *Hypericum*-preparaten (deze laatste met een mediaanwaarde van 734,8 µg/kg). Dit laat zien dat het hier, net als bij granen, niet om de planten zelf maar om onkruid gaat. De PA's komen vooral uit *Eupatorium* spp. en de ruwbladigenfamilie,



AFBEELDING 2 | Klein kruiskruid (*Senecio vulgaris*). Foto carol

onder andere *Echium* spp. In preparaten op vette oliebasis, zoals *Borago*-olie, werd niets gevonden. Opgemerkt moet worden dat voor olie een hogere detectielimiet gold (5-10 µg/kg versus 0,1 µg/l voor thee en melk) [14]. EFSA zag voor gebruikers van honing\*\*, thee, kruidenthee en voedingssupplementen een risicosituatie [15]. In een verklaring uit 2017 roept de EFSA op tot waakzaamheid, het ontwikkelen van gevoeliger en specifiekere analysemethoden en het verzamelen van meer gegevens over de toxische en carcinogene eigenschappen van PA's in voeding [16].

## ONDUIDELIJKHEID EN ONZEKERHEID

De discussie concentreert zich nu voornamelijk op de ondergrens van een schadelijke dosis, want het geheel uitbannen van alle PA's in de menselijke consumptie lijkt onmogelijk. Duidelijk is dat er grote verschillen in toxiciteit zijn tussen de verschillende onverzadigde PA's. Onderzoek naar geïsoleerde PA's laat LD50-waardes zien die uiteenlopen van 70 tot 2000 mg/kg [2].

Ook is het nog zoeken naar de juiste test-systemen, die in elk geval voor kruidengeneesmiddelen in de Europese farmacopee dienen te worden beschreven. Begin 2020 wordt een publicatie verwacht met een ontwerp voor een gevalideerde testmethode. Door de EMA worden er 28 PA's genoemd die door deze testmethodes specifiek gekwantificeerd zouden moeten kunnen worden [1,6]. De NVWA benoemt 21 specifieke PA's waarop zij test [9]. Ook het Duitse BfR (instituut voor risicobeoordeling) test op een combinatie van 21 specifieke PA's [17]. Het bepalen van de specifiek aanwezige PA's in een product wordt vaak uitgevoerd met behulp van *high-performance liquid chromatography* (HPLC) gekoppeld aan *tandem mass spectrometry* (MS/MS) [20]. Deze analyse is echter vrij bewerkelijk en de identiteit van de »

\*\*\* Zie opiniebijdrage over kruidenteelt en PA's, pagina 15

**TABEL 1** | De pyrrolizidine-alkaloïden (21) waarvan in 2019 is voorgesteld dat er een maximum aan gesteld wordt in de EU en de 12 meelopende PA's in de HPLC of MS/MS (naar [20]).

TOXISCHE PA'S	MEELOPEND MET EEN PA UIT DEZE CATEGORIE
intermediate/lycopsamine, intermediate-N-oxide/lycopsamine-N-oxide	indicine, indicine-n-oxide, echinatine, echinatine-n-oxide, rinderine, rinderine-n-oxide
senecionine/senecivernine, senecionine-N-oxide/senecivernine-N-oxide	integerrimine, integerrimine-N-oxide
seneci(o)phylline, seneciphylline-N-oxide	spartioidine, spartioidine-N-oxide
retrorsine, retrorsine-N-oxide	
echimidine, echimidine-N-oxide	heliosupine, heliosupine-n-oxide
lasiocarpine, lasiocarpine-N-oxide	
senkirkine	
europine, europine-N-oxide	
heliotrine, heliotrine-N-oxide	

gevonden PA's is soms lastig met absolute zekerheid vast te stellen, omdat andere verbindingen meelopen (zie ook tabel 1).

Naast het erkennen van de toxiciteit van PA's, beschrijven Morreira *et al.* [1] ook allerlei positieve effecten van PA's, zoals antibiotische, ontstekingsremmende, HIV-remmende, antioxidante, acetylcholinesteraseremmende en (zelfs) tumorgroei-remmende effecten. Deze zouden in de farmacie mogelijk kunnen worden gebruikt als de negatieve effecten van PA's kunnen worden bedwongen. Lozana-Baena *et al.* pleiten op vergelijkbare wijze voor het gebruik van *Borago officinalis* als gezondheidsbevorderend voedingsmiddel, maar dit ook pas na het oplossen van het PA-probleem [12]. Habs *et al.* zien de gezondheidsvoordelen van bijvoorbeeld groene thee als een grotere factor dan het PA-risico [18].

## ACTUELE VRAGEN

Een en ander roept bij auteur dezes nogal veel vragen op. Doordat de EFSA vooral is gaan focussen op honing, zwarte thee, kruidenthees en supplementen, blijven de grootschalige rampen die opgetreden zijn door vervuilde granen nu enigszins buiten beeld. Hetzelfde geldt voor groenten als spinazie, veldsla, rucola en postelein, waar ook gemakkelijk onkruid tussen kan zitten. En hoe zit het met koffie of met bier (hop én graan)?

Wettelijke normen moeten realistisch en haalbaar zijn. Ze moeten niet steeds krampachtig worden geherformuleerd op de boegvolg van technische ontwikkelingen. Zijn de Nederlandse normen nu te streng of is het risico werkelijk zo groot? Moet er geen beter onderscheid gemaakt worden tussen verschillende typen PA's dan er nu gebeurt? Is het wel terecht om een optel-

som te maken van de diverse PA's met heel verschillende toxiciteiten en daar een maximum aan te stellen?

Waarom worden er geen carcinogeniteits- en leverschadetesten gedaan met totaalplantextracten naast die met geïsoleerde inhoudsstoffen? Kunnen wellicht door toevoegingen van bepaalde stoffen de risico's afdoende verkleind worden? Is een combinatie met bepaalde kruiden of natuurproducten mogelijk om risico's te verkleinen? Te denken valt hierbij aan mariadistel, looistofen of glutathion. Geiten kunnen veel beter tegen toxische PA's, waarschijnlijk omdat ze die reduceren [19]. Is zo iets ook voor mensen mogelijk?

Lucratieve import van goedkope kruiden van inferieure kwaliteit kan alleen tegengegaan worden als dit met zeer strenge controles is omgeven en deze praktijken gaan steeds meer nieuwe problemen opleveren. Wat gaat de sector hier zelf aan doen? En de overheid? Wordt het niet eens tijd om te zorgen dat lokale kleine telers en imkers toegang krijgen tot goedkope testmogelijkheden voor PA's?

Laten we hopen dat in het nieuwe decennium een rationele en werkbare oplossing wordt gevonden voor de problemen met de PA's.

## Dankbetuiging

Met dank aan prof. dr. Johanna Fink-Gremmels, drs. Emile van Galen en ing. Hans van der Mheen voor het verstrekken van informatie en suggesties.

Drs. AGM (Tedje) van Asseldonk is bioloog, fytotherapie-docent, kruidenteler, lid van de redactie van dit tijdschrift en was van 1999-2015 hoofd van het NVF-bureau. Reacties naar: asseldonk@ethnobotany.nl.

**REFERENTIES** | [1] Morreira R. *et al.* Review – Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1668. [2] Stegelmeier BL. *et al.* Review – Dehydropyrrolizidine Alkaloid Toxicity, Cytotoxicity, and Carcinogenicity. *Toxins* 2016;8:356. [3] Ganora L. *Herbal constituents -Foundations of phytochemistry.* Ch.10. Herbalchempress Louisville 2008. [4] *Food-borne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins.* Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA. 2012. [5] De Wit L. *et al.* Pyrrolizidine alkaloids in kruidenpreparaten. RIVM-rapport 090437001/2014. [6] Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids; Transitional recommendations for risk management and quality control. EMA/HMPC/328782/2016. [7] Warenwetbesluit kruidenpreparaten 2014, via <https://wetten.overheid.nl/BWBR0012174/2014-12-13>, geraadpleegd 1-11-2019. [8] Natural contaminants in honey. Via [www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/patersonscourse/Pages/default.aspx](http://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/patersonscourse/Pages/default.aspx), geraadpleegd 3/11/2019. [9] Plantengifstoffen in sint-janskruid - Inspectieresultaten 2018-2019. Factsheet. Via: [www.nvwa.nl](http://www.nvwa.nl), geraadpleegd 15-12-2019. [10] EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2015. Assessment report on *Symphytum officinale* L, radix. EMA/HMPC/572844/2009. Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), geraadpleegd 1-11-2019. [11] Primavera A. Posizione della F.I.P.P.O sul sugli alcaloidi pirrolizidinici. *Bollettio F.I.P.P.O* 25, oct. 2019:22-4. [12] Lozana-Baena MD. *et al.* Correction: Cancer Prevention and Health Benefices of Traditionally Consumed *Borago officinalis* Plants. *Nutrients* 2016;8:48. [13] EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* 2011; 9:2406. [14] Mulder PP. *et al.* Occurrence of pyrrolizidine alkaloids in food. *EFSA Support. Publ.* 2015:12. Via <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-859> [15] EFSA. Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population. *EFSA Journal* 2016;14:4572. [16] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. Statement. Adopted 21 June 2017. *Efsa Journal* doi: 10.2903/j.efsa.2017.4908. [17] Steinhoff B. Pyrrolizidine alkaloid contamination in herbal medicinal products: Limits and occurrence. *Food Chem Tox* 2019;130:262-6. [18] Habs M. *et al.* Review – A Balanced Risk–Benefit Analysis to Determine Human Risks Associated with Pyrrolizidine Alkaloids (PA). The Case of Tea and Herbal Infusions. *Nutrients* 2017;9:717. [19] Ober D. Vorkommen und Verbreitung von Pyrrolizidinalkaloiden in Pflanzen. CAU Kiel. *Biochemical Ecology and Molecular Evolution.* Powerpoint. 2016. Via [www.bfr.bund.de/cm/343/vorkommen-und-verbreitung-von-pyrrolizidinalkaloiden-in-pflanzen.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/vorkommen-und-verbreitung-von-pyrrolizidinalkaloiden-in-pflanzen.pdf), geraadpleegd 1-11-2019. [20] Possible maximum levels for pyrrolizidine alkaloids as discussed at Working Group Agricultural Contaminants for targeted consultation of stakeholder organisations. DRAFT.

# Toxische plantenstoffen in bijenproducten

**TEDJE VAN ASSELDONK EN INEKE PULS** | De honingbij fungeert als een filter. Bloemennectar wordt opgenomen en met behulp van enzymen omgezet in honing die weer wordt uitgescheiden en opgeslagen. Veel toxische stoffen, zoals metalen en pesticiden, blijven achter in de bij. Niettemin draagt ook de honing soms de sporen van door planten gevormde toxische stoffen. De laatste jaren is er steeds meer aandacht gekomen voor pyrrolizidine-alkaloïden in honing. En mogelijk vormen tropaanalkaloïden en cyanogenen een nieuw aandachtspunt. Daarnaast bestaat er honing die hallucinogene stoffen (grayanotoxinen) bevat, voornamelijk uit *Rhododendron* spp. Deze honing wordt in enkele landen ritueel of medisch gebruikt.

Honing, pollen (oftewel stuifmeel), propolis, koninginnengelei en bijengif zijn als bijenproducten in de handel. Ze worden zowel culinair als gezondheidsbevorderend toegepast. Honing wordt vooral culinair gebruikt, de andere genoemde producten vooral medisch. Pollenklompjes, waarvoor nectar het vocht levert, vormen na circa twee weken gisten het voedzame bijenbrood. Propolis is een harsachtige substantie. Bijen verzamelen dit op knoppen van bomen en heesters en brengen het in hun woning aan. Het heeft een sterk antibiotische werking en wordt doorgaans verwerkt in tincturen. Koninginnengelei is zeer energierijk voedersap voor bijenlarven die koningin gaan worden en voor de volwassen koninginnen. Per bijenvolk kunnen slechts enkele grammen gelei per jaar geoogst worden. Bijengif wordt toegepast bij chronische pijnlijke ontstekingen. Als honing voor meer dan 50% afkomstig is van één bloemsoort kan het de naam van die bloem krijgen: heide-, klaver- of lindebloesemhoning bijvoorbeeld. Bijen maken deze producten als ze nectar en andere plantonderdelen meenemen naar hun woning, doorgaans een bijenkast of bijenkorf. Hieruit kan de imker een paar keer per jaar de producten oogsten die hij/zij wil. Maar deze natuurproducten, die - indirect - van planten gemaakt worden, kunnen giftige plantenstoffen bevatten. Dit ondanks

het feit dat veel giftige stoffen zoals pesticiden en metalen in de bij zelf achterblijven [1].

Honing wordt als een gezondheidsbevorderend levensmiddel beschouwd: het kan onder meer antibiotisch werken tegen bepaalde (resistente) pathogenen, de darmflora gunstig beïnvloeden en mycotoxinen ontgiften [2]. Manukahoning (teatreehoning) en boekweithoning worden vanwege hun antibiotische en wondhelende eigenschappen onder andere in wondzalven voor brandwonden toegepast [3]. In enkele gevallen kan honing echter zelf een bron zijn van infecties, bijvoorbeeld door een besmetting met *Clostridium*-bacteriën [4].

## PYRROLIZIDINEN

Het probleem van toxische pyrrolizidine-alkaloïden (PA's) in honing is in Australië al lang bekend. In Australische honing komt soms wel 1-4 mg/kg PA voor. Edgar *et al.* merkten in 2002 op dat veel Australische honing voor zwangere en zogende vrouwen verboden zou zijn wanneer de Duitse norm voor PA's in kruidengeneesmiddelen zou worden aangehouden. Voor andere mensen zou het gebruik beperkt moeten worden tot een kwart tot maximaal één gram per dag, en veel minder indien het langer dan zes weken gebruikt wordt [5]. De Australische overheidsinstan-

tie Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) geeft aan dat in Australië vooral de invasieve plant *Echium plantagineum* rijk is aan PA's [6]. Deze plant kan, evenals enkele andere ruwbladigen, uitgestrekte gebieden bedekken die veel door bijen worden bezocht en zo nog enig rendement leveren. De in de plant aanwezige PA's kunnen dan echter ook in de honing voorkomen. Jaren geleden heeft Australië een norm van 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag ingesteld; dat is duizend keer hoger dan de norm voor kruidenpreparaten in Nederland. Als honing deze norm overstijgt, wordt ze gemengd met honing van andere herkomst. Aan consumenten wordt aangeraden niet meer dan twee theelepels pure *Echium*-honing (*Salvation Jane honey*) per dag te gebruiken. Omdat er nog geen directe aanwijzingen zijn voor schadelijkheid, is de wet nog niet veranderd. In het buitenland zijn er PA-gerelateerde incidenten geweest met tarwe en andere gewassen, maar niet met honing, aldus de FSANZ. Echimidine, de meest voorkomende toxische PA in honing, is minder schadelijk dan de PA's die gebruikt zijn in de referentietesten waarop de Europese richtlijnen zijn gebaseerd. Er wordt in de WHO ook over deze kwestie gediscussieerd en de FSANZ wacht de uitkomst hiervan af [7].

In Europa zijn via het bedrijfsleven cijfers aangeleverd over de hoeveelheid toxische PA's in honing. Deze cijfers zijn overgenomen door de European Food and Safety Authority. Gemiddeld zat er 0-10 µg PA's/kg in de aangeleverde bulkhoning. Doorgaans worden diverse partijen gemengd en vervolgens worden de potjes voor de supermarkten gevuld. Hierin zat gemiddeld 0-7 µg/kg. De bulkhoning had enorme uitschieters naar boven (meer dan honderd keer meer), maar in de retailhoning waren deze waarden tien keer lager [8]. In 2015 zijn een paar monsters nader bekeken en hieruit bleken echimidine (44%) en lycopsamine (37%) de belangrijkste PA's te zijn in honing »



AFBEELDING 1 | *Rhododendron* (*Rhododendron* spp.). Foto James Mann

[9]. Kempf *et al.* meldde in 2010 voor PA's in honing uit *Echium* spp. (60-80%) gehalten tussen 300 en 500 µg/kg. Een mixhoning waarin 0-15% *Eupatorium* spp. pollen voorkwam, zat tussen 0 en 625 µg PA/kg [10].

Is honing in Europa nu van een gezond levensmiddel ineens een probleem geworden? Speciaal voor bijen worden velden met ruwbladigen zoals *Phacelia* ingezaaid (*Phacelia tanacetifolia* staat ook wel bekend onder de namen bijenvriend of bijenvoer). Vreemd genoeg is nooit onderzocht of *Phacelia*'s PA's bevatten. Zowel in Polen als Zwitserland werd vastgesteld dat circa 33%, respectievelijk 50% van de geteste honing meetbare concentraties van PA's bevat [11,12]. Per streek en per jaar zijn er aanzienlijke verschillen, het gaat hier om fluctuaties van 0 tot 150 µg/kg, waarbij 150 uitzonderlijk is. In Zwitserse honing is het merendeel van de PA's afkomstig van *Echium* spp. De bijen brachten echter slechts kleine hoeveelheden pollen van deze soorten mee, aangezien bijen heel divers fourageren [12]. Van de bijenproducten bevatten pollen de meeste PA's. Koninginnengelei en propolis bevatten daarentegen relatief weinig PA's. In bijenbrood, bewaard bij 30°C om het fermentatieproces te continueren, daalde het gehalte aan PANO's\* met een derde, de andere PA-concentraties bleven echter vrijwel gelijk. Als het bijenbrood bij 15°C werd bewaard, trad deze afbraak niet op. De hoeveelheden PA's in pollen liggen globaal tussen 300 en 319 µg/kg. In bijenbrood is de richtlijn circa 100 µg PA's/kg. In de praktijk komen echter ook veel hogere waarden voor, soms wel tot 2500 µg PA's/kg [12].

In Nederland is er geen groot PA-probleem met honing. De problematische vlinderbloemigen en maagdenpalmfamilieleden komen hier niet voor. In het voorjaar (juni) zijn er wel *Senecio* spp. die tegelijk met de linde bloeien waardoor er PA's in de lindehoning terecht kunnen komen. *Jacobaea vulgaris* en *Eupatorium cannabinum* zijn soms nog vrij laat in de zomer in bloei en als er weinig andere planten bloeien worden ze veel door bijen bezocht. Bij droge condities maken deze planten weinig PA's aan. Bij nat weer maken ze wel PA's aan, maar dan is er vaak ook veel nectar bij andere bloesoorten te halen en wordt het effect van de *Senecio*'s doorgaans wel weer verdund. Incidenteel zijn wel uitschieters gemeten. In een proef, waarbij de kasten op plekken met veel *Senecio* spp. werden geplaatst, werd in meer dan 25% van de gevallen gehalten hoger dan 4000 µg PA's/

kg (4 mg/kg) aangetroffen, met maxima van 9-16 mg PA's/kg (totaal PA) [10,13].

Op dit moment is er geen Europese regeling voor het maximumgehalte aan PA's in honing, in tegenstelling tot de wetgeving voor kruidenpreparaten [14,15]. Er worden in 2020 nieuwe regels verwacht voor voedingsmiddelen; mogelijk krijgt honing daarin een uitzonderingspositie omdat de PA-bepaling nogal lastig is (zie ook het artikel over PA's op pagina 7).

## TROPAANALKALOÏDEN

Het controleren op gehalten aan tropaanalkaloïden (TA's) is pas de laatste tijd actueel geworden voor kruidenpreparaten. Bronnen van TA's zijn vaak planten uit de nachtschadefamilie, zoals *Atropa* en *Datura* spp. of andere planten die als onkruid op akkers groeien [16]. Ook in andere families, zoals van de haagwindes *Convolvulus* spp. en in de kruisbloemigen, komen TA's voor.

Hyoscamine en scopolamine zijn de belangrijkste TA's waarop wordt getest [17]. Intoxicaties worden onder andere gekenmerkt door een sterk geremde parasympaticus. Hier was nog niet eerder over gepubliceerd toen Martinello *et al.* in 2017 zo'n veertig Italiaanse honingmonsters analyseerden op de aanwezigheid van atropine (een racemisch mengsel van d- en l-hyoscamine) en scopolamine. De laatste stof werd niet gevonden, maar negen (22%) van de geteste monsters bevatte atropine. Vier hiervan overschreden met waarden van 1,4-3,8 µg/kg de norm die volgens EU-richtlijn 2015/976 voor babyvoeding geldt; voor andere levensmiddelen ligt deze norm hoger. Of dit relevant is in de praktijk, moet nog nader bekeken worden.

## CYANOGENEN

Verschillende planten bevatten ter bescherming bepaalde glycosiden met een nitrilgroep (C≡N). Voorbeelden hiervan zijn amygdaline (uit appel-, pruimen- en kersenpitten en -bladeren, vlier en amandelen), (neo)linustatine (lijnzaad) en taxiphylline (bamboescheuten). Wanneer de suikergroep afgesplitst wordt, komt het zeer toxische blauwzuur (HCN) vrij. Kleine hoeveelheden hiervan kunnen echter geen kwaad. Pollen en nectar van amandelbloesem kunnen amygdaline bevatten. Er is nog weinig bekend over de aanwezigheid van deze stof in honing. Israëliëse onderzoekers publiceerden in 2003 over hun experimenten [18]. In de pollen van amandelen zat de hoogste amygdalineconcentratie, gemiddeld 1,9 ppm. Er was echter veel verschil in de amygdalinecon-

centratie tussen de verschillende monsters van de amandelhoning. Daarom denken onderzoekers dat de amygdaline die er al dan niet in zit, afkomstig is van pollen die in de honing terechtgekomen zijn. Deze stoffen zijn overigens ook giftig voor de bijen zelf, wat bij PA's minder het geval is.

## GRAYANOTOXINEN

Honing die van bloemen van bepaalde planten uit de heidefamilie wordt gemaakt, bevat hallucinogene verbindingen, de grayanotoxinen. Ze komen met name in enkele *Rhododendron* spp. voor. Deze neurotoxinen zijn diterpenen die behalve in *Rhododendron*-bloemen en -bladeren ook in bladeren van *Pieris*, *Agarista* and *Kalmia* spp. voorkomen [19]. De vergiftigingsverschijnselen komen onder meer voort uit verlengde activatie van neurale natriumkanalen, waardoor een overstimulatie van het centraal zenuwstelsel optreedt, en door het blokkeren van muscarinereceptoren, wat kan leiden tot brachycardie, hartritmestoornissen en een eventueel atrioventriculair blok [20]. Symptomen variëren van lichtheid in het hoofd en hartkloppingen tot mogelijk hallucinaties. Bij overdosering daalt de bloeddruk snel en drastisch en kan de getroffen flauwvallen of zelfs overlijden. Huisdieren (klein en groot) overlijden sneller dan mensen na inname van grayanotoxinen. Berucht hierbij is het eten van rododendrons of azalea's [21,19].

Nepalese honing wordt speciaal voor de hallucinogene toepassingen gemaakt en als *mad honey* verhandeld. Ook in Noord-Turkije, langs de Zwarte Zee, wordt deze honing bewust gemaakt. Het is een donkerrode honing die daar *deli bal* heet. De lokale bevolking kookt er een klein beetje van in melk en gebruikt dit als geneesmiddel tegen onder andere hypertensie, diabetes en impotentie. Deze honing werd in de oudheid al gebruikt als oorlogswapen. In de achttiende eeuw werd de honing ook naar West-Europa verhandeld, waar hij werd gebruikt om alcohol 'roesverwekkender' te maken. Op dit moment is deze honingsoort vooral in Korea populair als afrodisiacum.

## OVERIG

Een neurotoxine met de naam tutin komt voor in struiken van *Coriaria* spp. en veroorzaakt soms vergiftigingen na gebruik van Nieuw-Zeelandse honing [20].

*Gelsemium* spp., met name *G. sempervirens* (gele, valse of winterjasmijn) bevatten strychnine-achtige indolalkaloïden, waardoor honing uit Guatemala of aanliggende gebieden vergiftigingen kan veroorzaken. [22]

\* Zie kader pagina 7

## CONCLUSIE

Op dit moment is er in de imkerwereld in Nederland weinig kennis over toxische planteninhoudsstoffen en de mogelijke aanwezigheid daarvan in honing en wordt honing hier niet op gecontroleerd [23]. Er zijn in Nederland ook niet echt praktijkervaringen die daar aanleiding toe vormen. Gezien de alsmat strengere normen voor kruidenpreparaten ligt het echter in de lijn der verwachting dat deze normen in de toekomst ook voor honing ingesteld gaan worden. Immers, een kopje kruiden-thee wordt niet zelden met honing gezocht. En wat betreft de hoeveelheid gebruikte grammen zal er in dat kopje meer honing dan thee zitten.

## Dankbetuiging

Dr. Tjeerd Blacquièrre (bijen@wur) en dr. Sjeff van der Steen (www.insignia-bee.eu) deelden veel informatie met ons voor dit artikel. Waardevolle suggesties kregen we ook van professor dr. Johanna Fink-Gremmels en drs. Anette van der Aa.

Tedje van Asseldonk: zie pagina 10

Ineke Puls is dierenarts, onderwijskundige en imker en werkte als associate staff member van het Instituut voor

Etnobotanie en Zoöfarmacognosie (IEZ) mee aan diverse kruidenprojecten. Reacties naar: info@ethnobotany.nl.

**REFERENTIES** [1] Van der Steen JJM, BEEHOLD -The colony of the honeybee (*Apis mellifera* L) as a bio-sampler for pollutants and plant pathogens. Proefschrift Wageningen UR; 2016. [2] Ezz El-Arab A. *et al.* 2006. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Compl Altern Med.* 2006;6:6. [3] Halkes B. Ten geleide (Medicinale honing). *Ned Tijds Fytoh.* 2011;3:2. [4] Grabowski, NT. *et al.* Microbiology and Food-borne Pathogens in Honey. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(9):1852-1862. [5] Edgar *et al.* 2002. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: A potential threat to health. *J Agric Food Chem.* 2002;50(10):2719-2730. [6] FSANZ 2016. Natural contaminants in honey. Via: [www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/patersonscourse/Pages/default.aspx](http://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/patersonscourse/Pages/default.aspx); geraadpleegd: 3-11-2019. [7] WHO&FAO Technical report series 995. Evaluation of certain food additives and contaminants. Ch 4.2. Via: [www.who.int](http://www.who.int); geraadpleegd: 20-11-2019. [8] EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* 2011;9(11):2406. [9] Mulder PP. *et al.* Occurrence of pyrrolizidine alkaloids in food. *EFSA Support. Publ.* 2015, 12. Via: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-859> [10] Kempf M. *et al.* 2010. Pyrrolizidine alkaloids in honey: comparison of analytical methods. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2011;28(3):332-347. [11] Kowalczyk E. *et al.* 2018. Pyrrolizidine alkaloids in honey: determination with liquid chromatography-mass spectrometry method. *J Vet Res* 2018;62(2):173-181. [12] Kast C *et al.* Pyrrolizidine alkaloids: The botanical origin of pollen

collected during the flowering period of *Echium vulgare* and the stability of pyrrolizidine alkaloids in bee bread. *Molecules* 2019;24(12):2214. [13] Blacquièrre T. Jacobskruid en honing tóch een risico. *Enews.nieuwskiosk.nl*, 2011. [14] Warenwetbesluit kruidenpreparaten 2014, via <https://wetten.overheid.nl/BWBR0012174/2014-12-13>; geraadpleegd 1-11-2019. [15] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Frequently Asked Questions on Pyrrolizidine Alkaloids in Foods. 2016. Via: [www.bfr.bund.de/cm/349/frequently-asked-questions-on-pyrrolizidinealkaloids-in-foods.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/349/frequently-asked-questions-on-pyrrolizidinealkaloids-in-foods.pdf). Geraadpleegd: 1-11-2019. [16] Van Rooij T. Wet en kwaliteit: Tropanalkaloiden: *Ned Tijds Fytoh* 2018;2:20. [17] Martinello M. *et al.* Development and validation of a QuEChERS method coupled to liquid chromatography and high resolution mass spectrometry to determine pyrrolizidine and tropane alkaloids in honey. *Food Chemistry* 2017;234:295-302. [18] London-Shafir I. *et al.* Amygdalin in almond nectar and pollen - facts and possible roles. *Plant Syst Evol.* 2003;238:87-95. [19] Jansen SA. *et al.* Grayanotoxin poisoning: 'Mad Honey Disease' and beyond. *Cardiovasc Toxicol.* 2012;12(3):208-215. [20] Ulla S. *et al.* Mad honey: uses, intoxicating/poisoning effects, diagnosis, and treatment. *RSC Adv.* 2018;8:18635-18646. [21] Pischon H. *et al.* Grayanotoxin - Intoxication in pet pigs. *Vet Pathol.* 2018;55(6):896-899. [22] Ott J. The Delphic bee: Bees and toxic honeys as pointers to psychoactive and other medicinal plants. *Econ Bot* 1998;52:260-266. [23] Nederlandse Commissie voor Bijenproducten, 2015. Keuringsreglement - Handboek voor de Nederlandse Honingkeurmeester.

## ADVERTENTIE



**Fytotherapeutische tincturen:**

Arnica	Eleutherococcus	Salvia
Avena Sativa	Ginkgo Biloba	Solidago
Carduus Marianus	Hypericum	Taraxacum
Crataegus	Passiflora	Uncaria Tomentosa
Curcuma	Pau d'Arco	Valeriana
Drosera	Ribes Nigrum	Vitex Agnus Castus
Echinacea	Sabal	

[www.nagelnatuurlijk.nl](http://www.nagelnatuurlijk.nl)

Verkrijgbaar bij  
**HOLLANDPHARMA**  
Distributeur van Miossides Group