



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen

Stellungnahme zur Einstufung von *Citrus-aurantium*-Extrakt bzw.
Synephrin allein und in Kombination mit Coffein (Nr. 01/2021)



Thematischer Überblick

Synephrin ist ein natürlicherweise in Zitrusfrüchten vorkommendes, sympathomimetisch wirkendes Phenylethylaminderivat. In Erzeugnissen, die zur Gewichtsreduktion oder zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit angeboten werden, wird Synephrin oft in Kombination mit Coffein angeboten. Synephrin wird dabei meist in Form von Bitterorangenextrakt (*Citrus aurantium*), Coffein in Form verschiedener pflanzlicher Extrakte oder als Reinsubstanz zugesetzt. Synephrin und Coffein wirken beide auf das Herz-Kreislauf-System. Bei der Beurteilung der Verkehrsfähigkeit von Synephrin-haltigen Erzeugnissen spielen die möglichen pharmakologischen Wirkungen und die möglichen Gesundheitsrisiken von Synephrin und Coffein eine Rolle.

Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen hat vor diesem Hintergrund Informationen zu Synephrin-haltigen Produkten, insbesondere zu deren toxischen und pharmakologischen Wirkungen zusammengetragen. Auf dieser Grundlage hat die Gemeinsame Expertenkommission eine Empfehlung zur Einstufung von *Citrus-aurantium*-Extrakt bzw. Synephrin allein und in Kombination mit Coffein erstellt.

Die Gemeinsame Expertenkommission besteht neben Behördenvertretern aus anerkannten, behördenexternen Wissenschaftlern, die in ihren Entscheidungen unabhängig sind. Die Geschäftsstelle wird gemeinsam vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geleitet.

Kontakt

Geschäftsstelle der Gemeinsamen Expertenkommission:

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Referat 111

Mauerstraße 39-42

10117 Berlin

E-Mail: expertenkommission@bvl.bund.de

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)

Validierung

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

E-Mail: expertenkommission@bfarm.de

Postverkehr bitte nur an das BVL

Weitere Informationen zur Gemeinsamen Expertenkommission im Internet:

www.bvl.bund.de/expertenkommission

www.bfarm.de/expertenkommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Zusammenfassung der Stellungnahme	6
2. Gegenstand der Stellungnahme	7
2.1 Synephrin.....	7
2.1.1 Vorkommen.....	7
2.1.2 Eigene Untersuchungen.....	10
2.1.3 Expositionsabschätzung	12
2.1.4 Synephrin in Erzeugnissen mit NEM-typischer Aufmachung	15
2.1.5 Synephrin in Kombination mit Coffein	16
2.1.6 Warnungen	16
2.2 Pharmakologische Informationen	17
2.2.1 Synephrin.....	17
2.2.1.1 Wirkmechanismus.....	17
2.2.1.2 Klinische Studien.....	17
2.2.1.3 Interaktion mit Arzneimitteln	20
2.2.2 Synephrin in Kombination mit Coffein	20
2.3 Bewertungen zur Sicherheit und Höchstmengen.....	23
2.3.1 Synephrin.....	23
2.3.1.1 Bewertung durch wissenschaftliche Gremien und Behörden.....	24
2.3.2 Synephrin in Kombination mit Coffein	27
2.3.2.1 Fallberichte aus der Nutrivigilanz.....	27
2.3.2.2 Bewertung durch wissenschaftliche Gremien und Behörden.....	27
3. Ergebnis und Diskussion.....	29
3.1 Einstufung als Arzneimittel	29
3.1.1 Synephrin.....	30
3.1.2 Synephrin in Kombination mit Coffein	30
3.2 Einstufung als Lebensmittel.....	31
3.2.1 Synephrin.....	31
3.2.2 Synephrin in Kombination mit Coffein	32
4. Empfehlung	33
5. Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AMG	Arzneimittelgesetz
ANSES	Agentur für Nahrungssicherheit, Umwelt und Arbeitsschutz (franz.: <i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>)
Art.	Artikel
BD	Blutdruck
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BOE	Bitterorangenextrakt
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CA	Coffein-abhängig
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAD	Diodenarray-Detektor
DBD	diastolischer Blutdruck
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: <i>European Food Safety Authority</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ESCO	<i>EFSA Scientific Cooperation</i>
EuGH	Europäischer Gerichtshof
FSANZ	<i>Food Standards Australia New Zealand</i>
GU	Grundumsatz
HF	Herzfrequenz
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: <i>High performance liquid chromatography</i>)
INCA 2	<i>Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2</i>
k. A.	keine Angabe
KG	Körpergewicht
KV	kardiovaskulär
KVS	kardiovaskuläres System
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

LOD	Nachweisgrenze (engl.: <i>Limit of detection</i>)
LOQ	Bestimmungsgrenze (engl.: <i>Limit of quantification</i>)
MAX	Maximaler <i>p</i> -Synephrin-Gehalt
MIN	Minimaler <i>p</i> -Synephrin-Gehalt
MRI	Max Rubner-Institut
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NDPSC	<i>National Drugs and Poisons Schedule Committee</i>
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NemRL	Richtlinie 2002/46/EG zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel
NemV	Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel
NpSG	Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz
NS	nicht statistisch signifikant
NVS II	Nationale Verzehrsstudie II
P50	50. Perzentil
P95	95. Perzentil
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
QPS	Qualifizierte Sicherheitsannahme (engl.: <i>Qualified Presumption of Safety</i>)
RASFF	Europäisches Schnellwarnsystem für Lebens- und Futtermittel (engl.: <i>Rapid Alert System for Food and Feed</i>)
RIVM	Reichsinstitut für öffentliche Gesundheit und Umwelt (niederl.: <i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu</i>)
Rn.	Randnummer
RQ	Respirationsquotient
RU	Ruheumsatz
SBD	systolischer Blutdruck
STABW	Standardabweichung
VO	Verordnung
VOLM	Liste von Pflanzen und Pflanzenteilen, die für die Verwendung in Lebensmitteln nicht geeignet sind (schwed.: <i>Förteckning över växter och växtdelar som är olämpliga i livsmedel</i>)
ZNS	Zentralnervensystem

1. Zusammenfassung der Stellungnahme

p-Synephrin ist ein natürlicher Inhaltsstoff in verschiedenen Zitrusfrüchten (*Citrus* spp.) wie der Bitterorange (*Citrus aurantium*). Es weist eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Catecholaminen Ephedrin und Adrenalin auf.

p-Synephrin aus Bitterorangenextrakten wird unterschiedlichen als Lebensmittel in Verkehr gebrachten Erzeugnissen zugesetzt, insbesondere Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln. Überwiegend werden diese Erzeugnisse als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) angeboten, meist in Kombination mit Coffein. Üblicherweise wird *p*-Synephrin im Zutatenverzeichnis verkürzt als „Synephrin“ bezeichnet.

p-Synephrin war über viele Jahre als Arzneimittel mit der Indikation Hypotonie im Einsatz, sodass zu klären ist, ab welcher Dosierung eine erhebliche pharmakologische Wirkung vorliegt und damit eine Einstufung als Funktionsarzneimittel in Betracht kommt.

Die Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen kommt zu dem Schluss, dass sich derzeit keine exakte Dosierung bestimmen lässt, ab der *p*-Synephrin-haltige Produkte als Arzneimittel nach der Funktion eingestuft werden können. Für das nicht mehr auf dem Markt befindliche Fertigarzneimittel Sympato[®] mit einer Dosierung von 100 mg *p*-Synephrin pro Tag liegen keine Wirksamkeitsnachweise vor, die heutigen Anforderungen für eine Zulassung als Arzneimittel genügen. Ferner kommt *p*-Synephrin in natürlichen Extrakten stets gemeinsam mit anderen biogenen Aminen bzw. deren Derivaten vor und liegt in den meisten Präparaten zudem in Kombination mit Coffein vor, ohne dass jedoch belastbare klinische Belege für eine pharmakologische Wirkung existieren. Somit erlaubt das Datenmaterial derzeit keine Angabe einer Dosierung für *p*-Synephrin, auch in Kombination mit Coffein, die mit einer pharmakologischen Wirkung im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG) assoziiert ist. Daher kann (derzeit) keine Einstufung als Funktionsarzneimittel erfolgen.

Lebensmittel, somit auch NEM, müssen sicher sein. Durch den Verzehr von Produkten, die *p*-Synephrin enthalten, z. B. NEM, Schlankheits- und Sportlerpräparate, kann es u. a. in Abhängigkeit von Menge und Zusammensetzung zu einer Erhöhung des Blutdrucks sowie zum Auftreten von Herz- und Kreislauf-Reaktionen kommen. Mit Blick auf die Inhaltsstoffe muss also geprüft werden, bis zu welcher Menge diese Stoffe nach Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ sicher sind. Aufgrund des Mangels an verwertbaren Daten aus der Literatur ist es derzeit jedoch nicht möglich, eine sichere Höchstmenge für *p*-Synephrin in NEM oder sonstigen Lebensmitteln, denen eine Synephrin-Quelle zugesetzt worden ist, festzulegen.

Die Gemeinsame Expertenkommission folgt daher dem Ansatz der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: *European Food Safety Authority*, EFSA), dass die Verwendung von Extrakten aus *Citrus aurantium* in NEM oder sonstigen Lebensmitteln, denen eine Synephrin-Quelle zugesetzt worden ist, auf eine Höchstmenge beschränkt werden sollte, bei welcher kein signifikanter Anstieg der Synephrin-Exposition im Vergleich zur Aufnahme durch Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs zu erwarten ist.

Auf Bitte der Gemeinsamen Expertenkommission führte das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) auf Basis neuer Daten zu Synephrin-Gehalten in Lebensmitteln des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) eine aktualisierte Abschätzung der Aufnahme von *p*-Synephrin über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs in Deutschland durch. Gemäß dieser Expositi-

¹ Verordnung (EG) Nr. 178/2002 vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 31 S. 1; mehrfach geändert).

onsabschätzung liegt die durchschnittliche Aufnahme (P50) an *p*-Synephrin über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit den maximal ermittelten Gehalten in Deutschland bei etwa 5 mg/d. Vielverzehrer (P95) nehmen bis zu etwa 21 mg/d auf.

Die Gemeinsame Expertenkommission kommt zu dem Schluss, dass über Lebensmittel einschließlich NEM, die eine oder mehrere Synephrin-Quellen als Zutat enthalten, insgesamt nicht mehr als 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden sollten. Diese Menge an Synephrin entspricht der Aufnahme über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit maximalen Gehalten an *p*-Synephrin bei Vielverzhern. Sofern über ein NEM gemäß Verzehrsempfehlung bereits 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden, sollte ein Hinweis auf dem Etikett erfolgen, dass keine weiteren Synephrin-haltigen Lebensmittel verzehrt werden sollen.

2. Gegenstand der Stellungnahme

2.1 Synephrin

2.1.1 Vorkommen

Synephrin kommt natürlicherweise in geringen Mengen in verschiedenen Zitrusfrüchten (*Citrus* spp.) wie Zitronen, Mandarinen oder Orangen vor [1, 2]. Von Synephrin existieren sechs mögliche Isomere: drei Isomere, die sich durch die Position der phenolischen Hydroxylgruppe unterscheiden (para (*p*), meta (*m*), ortho (*o*), Abbildung 1) sowie die jeweiligen Enantiomere.

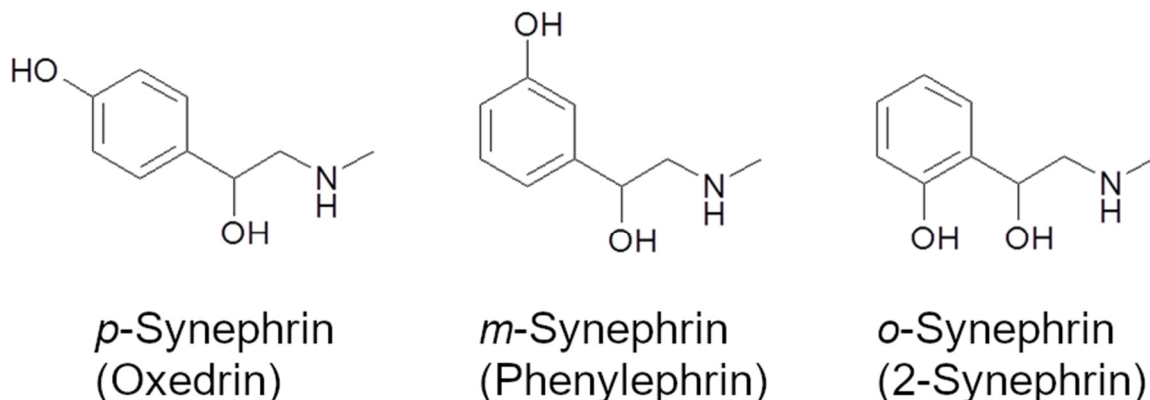


Abbildung 1. Chemische Struktur der drei Stellungsisomere von Synephrin

Natürlicherweise kommt in Bitterorangen (*Citrus aurantium*) und anderen Zitrusfrüchten ausschließlich *p*-Synephrin (Synonym: Oxedrin; chemisch: 4-[1-Hydroxy-2-(methylamino)ethyl]phenol) und insbesondere dessen R-(-)-Enantiomer vor [3, 4, 5]. Während der Verarbeitung bei hohen Temperaturen in saurem oder basischem Milieu kann (-)-*p*-Synephrin teilweise in (+)-*p*-Synephrin umgewandelt werden. Rezeptorbindungsstudien zufolge hat (-)-*p*-Synephrin eine ungefähr doppelt so hohe biologische Aktivität wie das Racemat [6]. Die chemische Synthese von *p*-Synephrin ergibt das Racemat. Dieses

war in Form des Tartrat-Salzes seit den 1930er Jahren aufgrund seiner sympathomimetischen Wirkung unter der Bezeichnung Oxedrin oder Sympato[®] als Arzneimittel zur Behandlung der Hypotonie im Handel.

Als unerwünschte Wirkungen des Arzneistoffs Oxedrin waren Tachykardien, Rhythmusstörungen und Unruhezustände bekannt [7]. Die empfohlene Tagesdosis lag bei 100–150 mg des Tartrats (entspricht 26,5–39,8 mg *p*-Synephrin). Seit einigen Jahren gibt es jedoch in Deutschland keine zugelassenen Arzneimittel mehr mit Oxedrin als Wirkstoff^{2,3}.

In älterer Literatur wird vereinzelt auch das stärker wirksame *m*-Synephrin als Inhaltsstoff von *Citrus aurantium* angegeben. Dies konnte jedoch widerlegt werden. Das Vorhandensein von *m*-Synephrin weist offensichtlich auf verfälschtes Material mit künstlichem *m*-Synephrin-Zusatz hin [2, 8].

In einigen Arbeiten, die in dieser Stellungnahme aufgeführt sind, wird die Bezeichnung „Synephrin“ verwendet, ohne einen Hinweis darauf, um welches Isomer es sich handelt. In der vorliegenden Stellungnahme hingegen wird explizit darauf hingewiesen, wenn bekannt ist, um welches Isomer es sich handelt.

In Zitrusfrüchten befindet sich *p*-Synephrin sowohl in der Schale als auch im Fruchtfleisch, wobei die Konzentrationen in den einzelnen Fruchtkompartimenten differieren. So liegt die Konzentration gemäß einer Arbeit von Arbo et al. in der Schale unreifer Früchte der Bitterorange bei 0,056 %, in der inneren Schicht der Schale (Albedo) bei 0,028 % und im Fruchtfleisch bei 0,019 % [1]. Die Gehalte an *p*-Synephrin sind zudem abhängig vom Durchmesser der Frucht. Je größer bzw. reifer die Frucht ist, desto geringer fällt der *p*-Synephrin-Gehalt aus [9].

p-Synephrin kann über das süße Fruchtfleisch von Orangen (*Citrus sinensis*), Mandarinen (*Citrus reticulata*) und Clementinen (*Citrus clementina*) sowie deren Saft aufgenommen werden [10, 11, 12]. Die bitteren und sauren Bitterorangen (*Citrus aurantium*) werden dagegen nicht direkt verzehrt, sondern zu Marmelade und Sirup weiterverarbeitet. Aus der getrockneten Schale wird zudem die Backzutat Orangeat hergestellt. Auf Basis der Schale und des Saftes von *Citrus aurantium* werden ferner Liköre wie Curaçao produziert.

Das BfR hat bereits im Jahre 2012 im Rahmen seiner Stellungnahme „Gesundheitliche Bewertung von synephrin- und koffeinhaltigen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln“ eine Expositionsabschätzung anhand der in der Literatur verfügbaren Synephrin-Gehalte in Zitrusfrüchten und den sich aus der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II)⁴ ergebenden Verzehrsmengen durchgeführt [13].

Zur Berechnung hat das BfR die in Tabelle 1 zusammengefassten Daten zum Synephrin-Gehalt in Lebensmitteln herangezogen [13]. Diese Daten wurden in Kombination mit der Verzehrsstudie INCA 2 auch von der französischen Agentur für Nahrungssicherheit, Umwelt und Arbeitsschutz (franz.: *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, ANSES) genutzt, um die Aufnahme von Synephrin über Lebensmittel in Frankreich abzuschätzen [4].

Das BfR führt in seiner Stellungnahme zu den verwendeten Daten aus der Literatur allerdings Folgendes aus: „Diese Datenlage zum Synephringehalt in Zitrusfrüchten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Synephringehalte unterliegen zum einen einer natürlichen Schwankung und zum anderen ist die Anzahl der analysierten Proben sehr klein“ [13].

So wurde in den Studien vereinzelt nur eine Probe gemessen bzw. es fehlen Angaben zur Probenanzahl. Die Messergebnisse unterliegen zudem innerhalb einer Warengruppe häufig sehr hohen Schwankungen (z. B. Synephrin-Gehalt in Orangensaft: 3–85 mg/kg). Für Zitronenfrüchte wurden nur Gehalte

² Datenbank „AMIce-Öffentlicher Teil“. Modul „Arzneimittel“, abgerufen am 08.09.2021.

³ Rote Liste Online, <https://www.rote-liste.de/> (Stand Arzneimittelinformationen November 2020), abgerufen am 08.02.2021.

⁴ Max Rubner-Institut. Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1 und 2. <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/erg-verzehr-naehrstoffe/>, abgerufen am 19.01.2021.

in unreifen Zitronen aus der Literatur herangezogen. Auch nach Ansicht der ANSES sollten die Daten daher mit Vorsicht verwendet werden [4]. Die Gemeinsame Expertenkommission erachtete es daher als erforderlich, die verwendeten Literaturdaten zu verifizieren (siehe Abschnitt 2.1.2).

Tabelle 1: *p*-Synephrin-Gehalte (mg/kg) in verschiedenen Zitrusfrüchten

Lebensmittel	Probenanzahl	<i>p</i> -Synephrin-Gehalt (umgerechnet auf mg/kg)			Literatur
		MIN	MW	MAX	
Orangensaft verschiedener Sorten (auch <i>C. aurantium</i>)	k. A.	3		61	Avula et al., 2007 [14]
Orangensaft <i>C. sinensis</i> (Marrs sweet orange)	k. A.		85,2		Uckoo et al., 2011 [12]
Mandarinsaft <i>C. reticulata</i> (Cleopatra)	1		280		Wheaton & Stewart, 1965 [2]
Satsumasaft <i>C. unshiu mikan</i>	k. A.		36		Kusu et al., 1996 [11]
Satsumafrucht <i>C. unshiu mikan</i> (reif)	k. A.		30		Kusu et al., 1996 [11]
Satsumamarmelade <i>C. unshiu mikan</i>	k. A.		121		Kusu et al., 1996 [11]
Bitterorangenmarmelade <i>C. aurantium</i>	13	1		51	Avula et al., 2007 [14]
Orangenfrucht <i>C. sinensis</i>	3 (versch. Chargen)	13		35	Mattoli et al., 2005 [10]
Zitronenfrucht <i>C. limon</i> (nicht reif)	k. A.	370		450	Arbo et al., 2008 [1]
Zitronensaft (Meyer)	1		2		Wheaton & Stewart, 1965 [2]
Zitronensaft	k. A.		0		Avula et al., 2007 [14]

k. A.: keine Angabe
 MW: Mittelwert
 MIN: Minimaler *p*-Synephrin-Gehalt
 MAX: Maximaler *p*-Synephrin-Gehalt

2.1.2 Eigene Untersuchungen

Zur Verifizierung der in der Literatur angeführten *p*-Synephrin-Gehalte in Lebensmitteln wurden am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) Zitrusfrüchte bzw. daraus hergestellte Lebensmittel aus dem deutschen Lebensmittelhandel auf ihren *p*-Synephrin-Gehalt untersucht (Tabelle 2). Die Identifizierung und Quantifizierung des *p*-Synephrins erfolgte dabei mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: *High performance liquid chromatography*, HPLC) und Diodenarray-Detektor (DAD). Vor der Analyse wurden die Zitrusfrüchte von Hand geschält, fest anhaftende Schalenanteile (Mesokarp, Albedo) wurden hierbei nicht nachträglich entfernt. Die Früchte wurden anschließend homogenisiert, ein aliquoter Teil eingewogen und mit verdünnter Salzsäure extrahiert.

In der BfR-Stellungnahme wurden bei der Expositionsabschätzung für die einzelnen Lebensmittel die maximalen und minimalen *p*-Synephrin-Gehalte aus der Literatur verwendet (Tabelle 1). Um eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse mit denen der BfR-Stellungnahme zu gewährleisten und eine mögliche Spannweite der Exposition angeben zu können, wurden auch in der aktuellen Studie die maximalen und minimalen *p*-Synephrin-Gehalte aus den einzelnen Messergebnissen ermittelt (Tabelle 2).

Dabei lagen die ermittelten *p*-Synephrin-Gehalte in Orangen (20–62 mg/kg vs. 13–35 mg/kg) über den Literaturwerten, während der maximale *p*-Synephrin-Gehalt in Orangensaft niedriger war (26 mg/kg vs. 85 mg/kg).

Die im Vergleich zu den vorhandenen Studien zusätzlich untersuchten Lebensmittel Grapefruitsaft, Blutorangensaft, Zitronensaft, Orangeat, kandierte Zitronenscheiben, Zitronenfrucht und Grapefruit wiesen keine quantifizierbaren Gehalte an *p*-Synephrin auf.

Tabelle 2: *p*-Synephrin-Gehalte in verschiedenen Zitrusfrüchten und deren Zubereitungen

Lebensmittel	<i>p</i> -Synephrin-Gehalte (mg/kg)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	STABW	MIN	MAX
Orangen	49	60	62	26	53	20	57	30					45	17	20	62
Bitterorangen	65	20	53										46	23	20	65
Clementinen	173	112	104	119	95	78							113	32	78	173
Mandarinen	51	82	197	98	74	54							93	54	51	197
Mandarinen Konserven	19	30	21	23									23	5	19	30
Satsuma	88												88		88	88
Orangensaft	18	18	22	26	21	19	20	23	16	25	21	17	21	3	16	26
Clementinensaft	32												32		32	32
Mandarinen-saft	39	28	40	49	27	26							35	9	26	49
Mandarinen-saft mit Orange	36												36		36	36
Grapefruitsaft	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD									0
Blutorangensaft	< LOD															0
Zitronensaft	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD										0
Orangenmarmelade	< LOD															0
Bittere Orangenmarmelade	25	26	29	35	15	17							24	7	15	35
Orangeat	< LOD														0	0
Kandierte Zitronenscheiben	< LOD														0	0
Zitronenfrucht	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD												
Grapefruit	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD											

LOQ: Bestimmungsgrenze (engl.: *Limit of quantification*): 10 mg/L

LOD: Nachweisgrenze (engl.: *Limit of detection*): 5 mg/L

MW: Mittelwert

STABW: Standardabweichung

MIN: Minimaler *p*-Synephrin-Gehalt

MAX: Maximaler *p*-Synephrin-Gehalt

2.1.3 Expositionsabschätzung

Die Gemeinsame Expertenkommission hat das BfR gebeten, auf Grundlage der durch das LGL ermittelten Gehaltsdaten eine Aktualisierung der Expositionsabschätzung für *p*-Synephrin vorzunehmen. Die wesentlichen Eckpunkte und Ergebnisse werden im Folgenden auszugsweise dargestellt:

Um die tägliche Aufnahme an *p*-Synephrin in Deutschland abschätzen zu können, wurde wie in der BfR-Stellungnahme aus dem Jahr 2012 die NVS II des Max Rubner-Institutes (MRI)⁴ als Grundlage für die Bestimmung der Verzehrsmengen herangezogen. Die Auswertung der NVS II beschränkte sich entsprechend der früheren BfR-Stellungnahme auf die Lebensmittel Orangen, Orangensaft, Mandarinen, Mandarinen-saft, Zitronen, Zitronensaft und Marmelade. Einzelne Lebensmittel wie Mandarinen-saft oder Zitronen wurden in der Gesamtstichprobe (alle Befragte) nicht oder nur selten verzehrt. Um repräsentative Aussagen treffen zu können, wurden daher zusätzlich die Verzehrsmengen der Verzehrer herangezogen, die natürlich über dem Durchschnittsverzehr der Gesamtbevölkerung liegen. Neben dem durchschnittlichen Verzehr in beiden Gruppen (MW) wurden jeweils auch die Verzehrsmengen der Vielverzehrer (P95) berücksichtigt (Tabelle 3).

Zur Expositionsabschätzung wurden die minimalen und maximalen *p*-Synephrin-Gehalte jeder einzelnen Lebensmittelkategorie mit den entsprechenden Mittelwerten bzw. den 95. Perzentilen des individuellen täglichen Verzehrs aus der NVS II multipliziert. Dabei beschränken sich die Berechnungen auf die Verzehrer von Zitrusfrüchten, da eine Berücksichtigung aller Befragter zu einer Unterschätzung der Verzehrsmenge führen würde.

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 4 (*p*-Synephrin-Aufnahme bei ausschließlicher Betrachtung der Verzehrer) dargestellt. Dabei ergibt sich auf Basis der minimalen *p*-Synephrin-Gehalte mit 2,0 mg/d (MW) bzw. 7,8 mg/d (P95) eine höhere Aufnahmemenge als in der BfR-Stellungnahme von 2012 mit 0,9 mg/d (MW) bzw. 3,6 mg/d (P95). Auf Grundlage der maximalen *p*-Synephrin-Gehalte fällt die Gesamtaufnahmemenge mit 5,2 mg/d (MW) bzw. 20,5 mg/d (P95) niedriger aus als in der früheren BfR-Stellungnahme mit 6,7 mg/d (MW) bzw. 25,7 mg/d (P95).

Tabelle 3: Mittlere Verzehrsmenge (Monatsmittel, g/d) von Zitrusfrüchten und Marmelade

Lebensmittel	Gruppe	Mittlere Verzehrsmenge (Monatsmittel)	
		Basis: alle Befragten	Basis: Verzehrer
Orangen	n	15	5
	MW (g/d)	21	61
	P95 (g/d)	145	193
Orangensaft	n	15	9
	MW (g/d)	49	84
	P95 (g/d)	257	357
Mandarinen, Clementinen	n	15	6
	MW (g/d)	9	24
	P95 (g/d)	46	86
Mandarinensaft	n	15	4
	MW (g/d)	< 0,1	26
	P95 (g/d)	0	194
Zitronen	n	15	8
	MW (g/d)	0,3	0,6
	P95 (g/d)	0,6	1
Zitronensaft	n	15	15
	MW (g/d)	1	1
	P95 (g/d)	3	3
Konfitüre, Marmelade	n	15	9
	MW (g/d)	12	19
	P95 (g/d)	45	56

n: Anzahl
 MW: Mittelwert
 P95: 95. Perzentil

Tabelle 4: *p*-Synephrin-Aufnahme pro Tag (mg/d), bestimmt aus den minimalen und maximalen *p*-Synephrin-Gehalten für Durchschnitts- und Vielverzehrer (Basis: Verzehrer)

Lebensmittel		Synephrin-Aufnahme (mg/d)	
		MIN	MAX
Orangen	MW	1,2	3,9
	P95	3,9	12,5
Orangensaft	MW	1,4	2,2
	P95	5,9	9,3
Mandarinen, Clementinen	MW	1,2	4,6
	P95	4,4	16,9
Mandarinensaft	MW	0,7	1,3
	P95	5,0	9,5
Zitronen	MW	0,0	0,0
	P95	0,0	0,0
Zitronensaft	MW	0,0	0,0
	P95	0,0	0,0
Konfitüre, Marmelade	MW	0,3	0,7
	P95	0,8	1,9
Summe	MW	2,0	5,2
	P95	7,8	20,5

MW: Mittelwert

P95: 95. Perzentil

MIN: Minimale Synephrin-Aufnahme

MAX: Maximale Synephrin-Aufnahme

Bei der Interpretation der Daten sind folgende Besonderheiten zu berücksichtigen:

1. Gemäß der Richtlinie 2001/113/EG⁵ (bzw. dt. Konfitürenverordnung) sind Marmeladen „die auf die geeignete gelierte Konsistenz gebrachte Mischung aus Wasser, Zuckerarten und einem oder mehreren der nachstehenden aus Zitrusfrüchten hergestellten Erzeugnisse: Pülpe, Fruchtmarm, Saft, wässriger Auszug, Schale“. Aus anderen Früchten, wie z. B. Erdbeeren, hergestellte Erzeugnisse werden als Konfitüren bezeichnet. Man kann daher davon ausgehen, dass sich die mittlere Verzehrsmenge für Marmeladen und Konfitüren von 19 g/d (Verzehrer) nicht nur auf die aus Zitrusfrüchten hergestellten Marmeladen beziehen. Es liegt somit sehr wahrscheinlich eine Überschätzung der Aufnahme an *p*-Synephrin durch den Verzehr von Marmeladen vor.

⁵ Richtlinie 2001/113/EG des Rates über Konfitüren, Gelees, Marmeladen und Maronenkrem für die menschliche Ernährung (ABl. L 10 S. 67); zuletzt geändert durch Verordnung (EU) Nr. 1021/2013 vom 9. Oktober 2013 (ABl. L 287 S. 1).

2. Eine zusätzliche Exposition durch den Verzehr von Orangenlikör ist möglich. Die Verzehrsmenge liegt im Mittel bei 3,6 g/d (Basis: nur Verzehrer). Da *p*-Synephrin-Gehalte in Orangenlikör nicht bestimmt wurden, war eine Berücksichtigung bei der Expositionsabschätzung nicht möglich.
3. Eine Exposition über Kuchen und Gebäck mit Orangen- und Zitronenschalenprodukten kann anhand der Messergebnisse weitgehend ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 2).

2.1.4 *Synephrin in Erzeugnissen mit NEM-typischer Aufmachung*

p-Synephrin-haltige Zutaten werden in Erzeugnissen mit NEM-typischer Aufmachung verwendet. Als *p*-Synephrin-Quelle wird dabei meist ein Alkohol-Wasser-Extrakt aus unreifen Früchten der Bitterorange (*Citrus aurantium* L.) [8, 15] verwendet. Die Extrakte werden in der Regel auf ihren *p*-Synephrin-Gehalt standardisiert und enthalten bis zu 95 % *p*-Synephrin [3]. Im stationären Handel bzw. über das Internet sind NEM mit bis zu 127 mg *p*-Synephrin pro Doseinheit erhältlich [16]. Üblicherweise wird *p*-Synephrin im Zutatenverzeichnis verkürzt als „Synephrin“ bezeichnet.

Pharmazeutisch genutzt werden Bitterorangenblüten und Bitterorangenschalen (Pomeranzenschale, engl.: *Bitter orange peel*) der Varietät *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* (Synonym: *Citrus aurantium* L. ssp. *amara*) sowie Mandarinschalen [17, 18, 19]. Die Monographie „Bitterorangenschalen“ im Europäischen Arzneibuch definiert die Droge als das getrocknete, teilweise von weißem, schwammigem Gewebe des Mesokarps und Endokarps befreite Epikarp und Mesokarp der reifen Frucht von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engl.). Die Bitterorangenschalentinktur wird aus einem Teil frisch pulverisierter Droge und fünf Teilen Ethanol 70 % (v/v) nach einem geeigneten Verfahren hergestellt [20].

Dem Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG)⁶ unterliegt *p*-Synephrin trotz seiner Phenylethylamin-Struktur nicht; gemäß Punkt 1.1. der Anlage des NpSG ist für das Strukturelement A (Phenyl-Ring) eine Substitution mit einer OH-Gruppe nicht vorgesehen. Somit ist *p*-Synephrin als ein am Aromaten mit einer OH-Gruppe substituiertes Phenylethylamin vom NpSG ausgenommen.

Für die Verwendung von *p*-Synephrin in NEM gelten die allgemeinen lebensmittelrechtlichen Bestimmungen sowie die Kennzeichnungsregelungen der Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)⁷.

NEM sind nach § 1 NemV⁷ bzw. Art. 2 Richtlinie 2002/46/EG⁸ Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen.

Die zulässigen Vitamin- und Mineralstoffverbindungen, die in NEM verwendet werden dürfen, sind europaweit einheitlich durch die Richtlinie 2002/46/EG⁸ geregelt, auf die § 3 der NemV⁷ verweist. Außer Vitaminen und Mineralstoffen sind aber keine weiteren Stoffe positiv gelistet. Wie Erwägungsgrund 6 der Richtlinie 2002/46/EG⁸ zeigt, könnten neben diesen Nährstoffen auch „sonstige Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung“ geregelt werden; die Europäische Kommission sieht jedoch von einer Regelung im Rahmen der Richtlinie 2002/46/EG⁸ ab⁹, da bereits mehrere allgemein verbindliche geltende Rechtsvorschriften der Gemeinschaft auf die betreffenden Stoffe anzuwenden sind, insbesondere auf der Ebene der Lebensmittelsicherheit.

⁶ Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG); <https://www.gesetze-im-internet.de/npsg/>.

⁷ Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel; <https://www.gesetze-im-internet.de/nemv/>.

⁸ Richtlinie 2002/46/EG vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel (ABl. L 183/51), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 2017/1203 vom 5. Juli 2017 (ABl. L 173/9).

⁹ Bericht der Kommission an den Rat und an das Europäische Parlament über die Verwendung anderer Stoffe als Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln, KOM, 5. Dezember 2008, KOM (2008) 824 endgültig. Online verfügbar: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1563793210387&uri=CELEX:52008DC0824>.

Regelungen über das Verbot oder Verwendungsbeschränkungen bzgl. „bestimmter anderer Stoffe“ sieht die AnreicherungsVO (EG) Nr. 1925/2006¹⁰ vor. Sie legt in Art. 8 ein Verfahren fest, das anzuwenden ist, wenn ein anderer Stoff als Vitamine oder Mineralstoffe oder eine Zutat, die einen anderen Stoff als Vitamine oder Mineralstoffe enthält, Lebensmitteln zugesetzt oder bei der Herstellung von Lebensmitteln unter Bedingungen verwendet wird, die zu einer Aufnahme von Mengen dieses Stoffes führen würden, welche weit über den bei einer ausgewogenen und abwechslungsreichen Ernährung vernünftigerweise anzunehmenden Mengen liegen und/oder die ein potenzielles Risiko für die Verbraucherinnen und Verbraucher bergen würden. Von diesem Verfahren wurde in Bezug auf *p*-Synephrin bislang kein Gebrauch gemacht.

2.1.5 *Synephrin in Kombination mit Coffein*

Einige Erzeugnisse enthalten neben *p*-Synephrin zusätzlich Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin). Coffein wird dabei häufig in Form pflanzlicher Extrakte aus Guarana, Kaffee oder Grüntee zugesetzt, und die Produkte werden häufig als „rein pflanzlich“ beschrieben und beworben.

2.1.6 *Warnungen*

Über das Europäische Schnellwarnsystem für Lebens- und Futtermittel (engl: *Rapid Alert System for Food and Feed*, RASFF) wurde seit 2011 vor 38 als NEM deklarierten Erzeugnissen mit *p*-Synephrin, meist in Kombination mit Coffein, gewarnt.¹¹ In den Jahren 2017/2018 hat G@ZIELT¹² zu vier dieser RASFF-Meldungen, die *p*-Synephrin betreffen, recherchiert und dabei Angebote für deutsche Verbraucherinnen und Verbraucher gefunden. In drei Fällen handelte es sich um Beanstandungen aufgrund der Kombination von *p*-Synephrin/Coffein. Bei einer Meldung bezog sich die Beanstandung auf *p*-Synephrin. 2016 wurde zu einer RASFF-Meldung recherchiert und es wurden wiederum Angebote für deutsche Verbraucherinnen und Verbraucher gefunden (*p*-Synephrin, Coffein und Yohimbin-HCl in NEM).

¹⁰ Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln (ABl. L 404/26), zuletzt geändert durch die Verordnung (EU) Nr. 2019/650 vom 24. April 2019 (ABl. L 110/21).

¹¹ Europäisches Schnellwarnsystem für Lebens- und Futtermittel (*Rapid Alert System for Food and Feed*, RASFF), https://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en, abgerufen am 12.02.2021; es wurden die Meldungen der Kategorien „alert“, „border rejection“, „information“ und „information for attention“ berücksichtigt.

¹² Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) beherbergt seit Juli 2013 die gemeinsame Zentralstelle „Kontrolle der im Internet gehandelten Erzeugnisse des LFGB und Tabakerzeugnisse“, kurz G@ZIELT. Unter „Erzeugnissen des LFGB“ sind Lebensmittel, Futtermittel, Kosmetika und Bedarfsgegenstände nach dem Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch zu verstehen. Die im Auftrag der Bundesländer geführte Zentralstelle kontrolliert das Internet u. a. auf nicht zugelassene oder gesundheitsgefährdende Lebensmittel.

2.2 Pharmakologische Informationen

2.2.1 Synephrin

2.2.1.1 Wirkmechanismus

Als Phenylethylaminderivat weist *p*-Synephrin strukturelle Gemeinsamkeiten mit den Botenstoffen Adrenalin, Noradrenalin und Octopamin (Norsynephrin) auf (Abbildung 2).

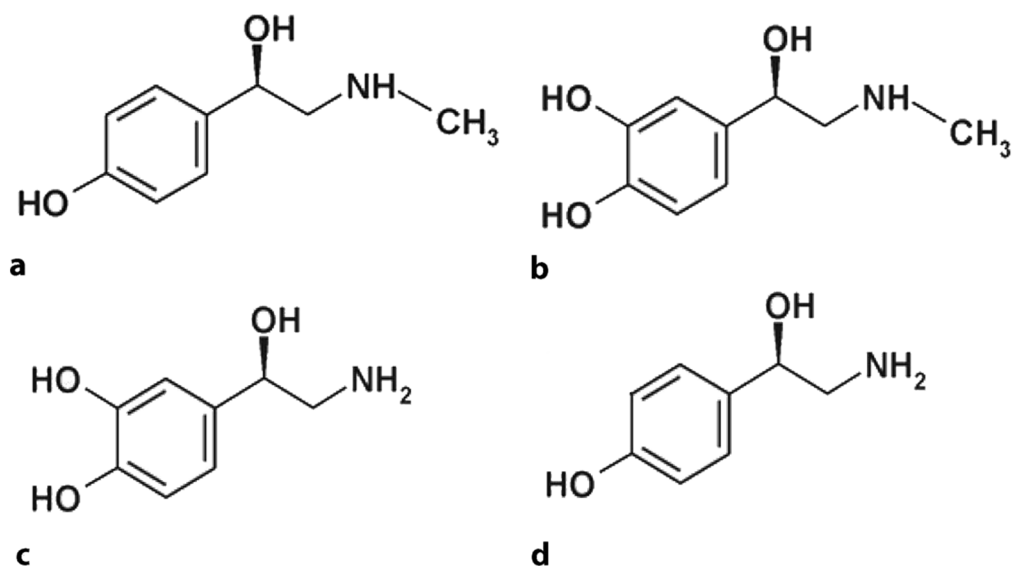


Abbildung 2. Strukturformel von a: (-)-*p*-Synephrin, b: (-)-Adrenalin, c: (-)-Noradrenalin, d: (-)-Octopamin

p-Synephrin ist ein sympathoadrenerg wirkender Agonist, der α - und β -Adrenorezeptoren direkt stimuliert. Dabei führt die Stimulierung von α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren an den Blutgefäßen zur Vasokonstriktion und die der β_1 -Adrenorezeptoren am Herzen zu einer Verstärkung der kardialen Kontraktion und zu einer erhöhten Herzfrequenz. Die β_2 -Adrenorezeptoren, deren Stimulation die Erschlaffung der glatten Muskulatur bewirkt, findet man u. a. an den Blutgefäßen, den Bronchien und der Gebärmutter, während die β_3 -Adrenorezeptoren, deren Aktivierung zur Erhöhung der Lipolyse führt, in Adipozyten von weißem und braunem Fettgewebe lokalisiert sind. *p*-Synephrin wirkt hauptsächlich auf die β_3 -Adrenorezeptoren, was in einer leicht erhöhten Fettsäureoxidation resultiert, während *m*-Synephrin primär die β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren aktiviert und so zu gesteigertem Blutdruck und erhöhtem Puls führt [21, 22].

2.2.1.2 Klinische Studien

Bislang liegen neun mit *p*-Synephrin durchgeführte Humanstudien vor (Stand: Juni 2021). Das *p*-Synephrin wurde dabei in Form standardisierter Extrakte aus *Citrus aurantium* verabreicht (Tabelle 5).

Eine einmalige Gabe von 450 mg eines auf *p*-Synephrin standardisierten *Citrus-aurantium*-Extrakts (6 % bzw. 27 mg Synephrin) zeigte in einer Studie von Min et al. (2005) bei 18 gesunden Probanden keinen Effekt auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck oder auf die Länge des QT-Intervalls [23].

In einer weiteren Studie von Haller et al. (2005) wurde an zehn gesunden normotensiven Probanden ein Monopräparat mit 47 mg Synephrin (Einmalgabe, als *Citrus-aurantium*-Extrakt) geprüft. Dabei zeigte sich eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz, wobei kein signifikanter Blutdruckanstieg auftrat [24].

Eine weitere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie von Stohs et al. (2011) an 50 Probanden untersuchte die Wirkung von *p*-Synephrin, einer *p*-Synephrin/Naringin-Kombination sowie einer *p*-Synephrin/Naringin/Hesperidin-Kombination. Die Probanden wurden auf fünf Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 erhielt ein Placebo, Gruppe 2 erhielt 50 mg *p*-Synephrin, Gruppe 3 erhielt 50 mg *p*-Synephrin und 600 mg Naringin, Gruppe 4 erhielt 50 mg *p*-Synephrin, 600 mg Naringin und 100 mg Hesperidin und Gruppe 5 erhielt 50 mg *p*-Synephrin, 600 mg Naringin und 1000 mg Hesperidin. Es handelt sich bei jeder Gruppe um eine Einmalgabe. Gemessen wurden die Parameter Blutdruck, Herzfrequenz und Stoffwechselrate im Ruhezustand unmittelbar vor Einnahme der Zubereitungen sowie 75 Minuten danach. In Gruppe 2 (alleinige Gabe von 50 mg *p*-Synephrin) wurde die Stoffwechselrate und damit der Tagesumsatz im Vergleich zur Placebogruppe um 65 kcal gesteigert. Bei zusätzlicher Gabe von 600 mg Naringin bzw. einer Kombination von 600 mg Naringin und 100 mg Hesperidin wurde eine weitere Steigerung um 129 kcal bzw. um 183 kcal im Vergleich zum Placebo beobachtet. In keiner Gruppe wurde eine Veränderung der Herzfrequenz bzw. des Blutdrucks im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt [22].

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie von Bui et al. (2006) erhielten 13 junge, gesunde Erwachsene entweder eine Einzeldosis von 900 mg eines *Citrus-aurantium*-Extraktes (6 % Synephrin bzw. 54 mg Synephrin) oder ein Placebo. Dabei konnte eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz fünf Stunden nach Gabe des Extraktes beobachtet werden [25].

Um die Auswirkung nach längerfristiger Aufnahme von Synephrin aus NEM zu untersuchen, führten Kaats et al. (2013) über 60 Tage eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 75 Probanden durch, die auf drei Gruppen je 25 Personen aufgeteilt wurden. Probanden der ersten Gruppe bekamen zweimal täglich ein Monopräparat mit 49 mg *p*-Synephrin (entspricht 98 mg/d *p*-Synephrin) in Form von *Citrus-aurantium*-Extrakt. Probanden der zweiten Gruppe bekamen zweimal täglich ein Kombinationspräparat mit 49 mg *p*-Synephrin in Form von *Citrus-aurantium*-Extrakt, 50,1 mg Hesperidin und 288 mg Naringin (entspricht 98 mg/d *p*-Synephrin, 100,2 mg/d Hesperidin und 576 mg/d Naringin), während die dritte Gruppe zweimal täglich ein Placebo bekam. Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden vor der Einnahme und nach 60 Tagen gemessen. In allen Gruppen wurde keine Veränderung der Herzfrequenz bzw. des Blutdrucks im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt [26].

In einer klinischen Cross-over-Studie von Shara et al. (2016) wurde an 18 Probanden die Auswirkung einer Einmalgabe von *p*-Synephrin (49 mg als *Citrus-aurantium*-Extrakt) untersucht. Laut Ergebnis der Studie zeigte sich in der *p*-Synephrin-Gruppe zu keinem Zeitpunkt der Untersuchungen eine signifikante Veränderung der Herzfrequenz, des Elektrokardiogramms (EKG), des systolischen oder diastolischen Blutdrucks, des Blutbildes sowie der zusätzlich bestimmten Blutparameter [27].

Eine weitere doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Ratamess et al. (2016) an 12 männlichen Athleten zeigte, dass die Einnahme von 100 mg/d *p*-Synephrin als *Citrus-aurantium*-Extrakt etwa 45 Minuten vor dem Krafttraining im Vergleich zum Placebo zu keiner Veränderung der Herzfrequenz führt [28]. In einer weiteren Studie derselben Autoren an 16 Probanden wurde eine Stunde nach Gabe eines *Citrus-aurantium*-Extraktes mit 103 mg *p*-Synephrin in der ersten Stunde der Beobachtungsphase ein geringfügig niedrigerer diastolischer Blutdruck beobachtet. Dieser Effekt war transient (Beobachtungszeitraum: drei Stunden) [29].

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Cross-over-Studie wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von *p*-Synephrin an 16 gesunden Probanden (8 weiblich, 8 männlich) nach peroraler Einnahme einer Kapsel mit 49 mg *p*-Synephrin (standardisierter Bitterorangenextrakt) pro Tag über einen Zeitraum von 15 Tagen untersucht. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen traten bei diastolischem und systolischem Blutdruck, Herzfrequenz sowie im EKG keine signifikanten Unterschiede auf. Die Höhe des Konsums an Kaffee hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis [30].

Tabelle 5: Publierte klinische Studien mit *p*-Synephrin in Form von Bitterorangenextrakt, modifiziert nach Bakhiya et al. [31]

Anzahl Probanden	Dauer der Messungen ^a	<i>p</i> -Synephrin [mg]	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	Herzfrequenz [bpm]	Literatur
18	8 h	27 (BOE)	NS	NS	–	Min et al. (2005) [23]
10	12 h	47 (BOE)	NS	NS	+7,5 ^b	Haller et al. (2005) [24]
13	6 h	54 (BOE)	+7,3 ^b	+2,6 ^b	+4,2 ^c	Bui et al. (2006) [25]
10	1,25 h	50 (BOE)	NS	NS	NS	Stohs et al. (2011) [22]
25	60 d	98 (BOE) ^d	NS	NS	NS	Kaats et al. (2013) [26]
18	8 h	49 (BOE)	NS	NS	NS	Shara et al. (2016) [27]
12	2 h	100 (BOE)	–	–	NS	Ratamess et al. (2016) [28]
16	3 h	103 (BOE)	NS	NS	NS	Ratamess et al. (2018) [29]
16	15 d	49 (BOE) ^d	NS	NS	NS	Shara et al. (2018) [30]

NS = nicht statistisch signifikant; – = nicht untersucht; h = Stunden; d = Tage; W = Wochen; BOE = Bitterorangenextrakt

^a Es ist zu beachten, dass mögliche Effekte auf das Herz-Kreislauf-System in Abhängigkeit vom Abstand zwischen der Einnahme des Präparats und der Untersuchung/Messung möglicherweise maskiert sein könnten, da es sich um akute Wirkungen handelt, die nur in einem gewissen Zeitfenster um

die Einnahme zu erwarten sind. Die genauen Abstände zwischen der Einnahme und der Untersuchung/Messung sind insbesondere bei den Langzeitstudien nicht immer genau spezifiziert. Bei Langzeitstudien ist zudem ein Gewöhnungseffekt nicht auszuschließen, durch den sich nach einiger Zeit ein geringerer Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Parameter ergeben könnte.

^b Maximalwerte gemessen nach 6 h

^c Maximalwerte gemessen nach 3 h bzw. 4 h

^d Angabe entspricht der Tagesdosis, welche über den Studienzeitraum gegeben wurde

2.2.1.3 Interaktion mit Arzneimitteln

Interaktionen wurden zwischen *Citrus*-spp.-Extrakten und verschiedenen Arzneimitteln (Betablocker, Antidepressiva, Calcium-Kanal-Blocker, Antiarrhythmika, Estradiol, Angiotensin-II-Antagonisten, Cyclosporin etc.) beobachtet [32, 33, 34, 35]. Dabei waren die Plasmakonzentrationen der Arzneistoffe signifikant erhöht. Das resultierende Risiko einer Überdosierung ist vermutlich auf die inhibierende Wirkung von *Citrus-aurantium*-Zubereitungen auf die Aktivität des Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenase-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) zurückzuführen [36], was zu veränderten Plasmakonzentrationen und folglich zu einer veränderten Wirkung gleichzeitig eingenommener Arzneimittel führen kann. Während hierbei eine Wirkung des Furanocoumarins Dihydroxybergamottin, das ebenfalls in *Citrus-aurantium*-Zubereitungen enthalten ist, nachgewiesen wurde [37], ist ein direkter Einfluss von *p*-Synephrin auf CYP3A4 bislang nicht belegt. Zudem wurde *p*-Synephrin als Substrat für die Monoaminoxidase beschrieben [38]. Hieraus wurde eine mögliche Interaktion von *p*-Synephrin mit Monoaminoxidase-Inhibitoren abgeleitet.

2.2.2 Synephrin in Kombination mit Coffein

In am Markt erhältlichen Erzeugnissen wird *p*-Synephrin in Form von *Citrus-aurantium*-Extrakten auch in Kombination mit Coffein, das als natürlicher Inhaltsstoff in einigen Pflanzenarten wie Kaffee, Tee, Mate, Guarana, Kolanuss und Kakao vorkommt, eingesetzt.

In Erzeugnissen mit NEM-typischer Aufmachung wird Synephrin häufig als „Fatburner“ beworben, der zur Gewichtsreduktion und/oder im Rahmen eines sportlichen Trainings eingesetzt werden soll. *p*-Synephrin und Coffein wirken beide auf das catecholaminerge System und können darüber prinzipiell auch die Lipolyse beeinflussen, was wiederum einen Beitrag zur Gewichtsreduktion leisten könnte [28]. Allerdings konnte bislang kein gewichtsreduzierender Effekt der Kombination aus *p*-Synephrin und Coffein nachgewiesen werden.

p-Synephrin wirkt direkt stimulierend auf das sympathische Nervensystem, hauptsächlich über die α_1 - und β_3 -Adrenorezeptoren. Im Gegensatz zu Ephedrin und Amphetaminen, die im Zentralnervensystem (ZNS) eine psychostimulierende Wirkung entfalten, ist *p*-Synephrin hydrophiler, was einen geringeren Transfer durch die Blut-Hirn-Schranke zur Folge hat und somit zu einer reduzierten bzw. zu keiner ZNS-Stimulation führt. Daher sind zusätzliche oder synergistische Effekte von *p*-Synephrin in Kombination mit Coffein eher im kardiovaskulären System (KVS) zu erwarten [39]. Die Wirkungen von Einzeldosen von *p*-Synephrin in Kombination mit Coffein wurden nur in wenigen Studien untersucht.

Nach peroraler Verabreichung von 975 mg/d eines *Citrus-aurantium*-Extraktes (mit 6 % Synephrin-Alkaloiden, entsprechend 59 mg/d Synephrin) in Kombination mit 528 mg Coffein in einer offenen Cross-over-Studie von Colker et al. (1999) wurde bei neun gesunden Erwachsenen keine Auswirkung auf den Blutdruck innerhalb von sechs Wochen festgestellt [7]. In einer Studie von Haller et al. (2005)

wurde an zehn gesunden, normotensiven Probanden die Einmalgabe eines Kombinationspräparats mit 5,5 mg Synephrin (als *Citrus-aurantium*-Extrakt), 5,7 mg Octopamin und 239,2 mg Coffein geprüft. Dabei wurde nach Einnahme des Kombinationspräparats im Vergleich zum Placebo eine signifikante Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz registriert (maximale Effekte nach zwei Stunden) [24].

In einer Folgestudie derselben Autoren wurde an zehn Probanden im jüngeren Erwachsenenalter die Einmalgabe von 21 mg Synephrin (aus *Citrus aurantium*) und 304 mg Coffein (aus Grünteeblättern, Guarana und Coffein-Zusatz) im Vergleich zum Placebo untersucht. Dabei wurden die Verumgabe unter Ruhebedingungen sowie unter moderater körperlicher Belastung und die Placebogabe unter moderater körperlicher Belastung geprüft. Es ergaben sich keine signifikanten adversen Effekte. Allerdings waren der diastolische Blutdruck und der Blutzucker nach Einnahme und körperlicher Belastung erhöht, wohingegen keine signifikanten Unterschiede des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz im Vergleich zur Placebogruppe detektiert werden konnten [40].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie von Seifert et al. (2011) wurde jungen Erwachsenen ein Erzeugnis mit 13 mg *p*-Synephrin (*Citrus-aurantium*-Extrakt mit 6 % *p*-Synephrin) und Coffein in Form von 176 mg Guarana-Extrakt und 55,5 mg Grüntee-Extrakt zu den drei Hauptmahlzeiten während eines Tages sowie am darauffolgenden Morgen verabreicht. Dabei konnte kein Effekt auf den Blutdruck oder die Herzfrequenz gefunden werden [41].

Eine Studie von Ratamess et al. (2016) an 12 Probanden zeigte, dass eine Kombination aus 100 mg/d *p*-Synephrin und 100 mg/d Coffein 45 Minuten vor dem Krafttraining im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz führte [28].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Jung et al. (2017) erhielten 25 gesunde männliche und weibliche Probanden einmalig ein Placebo, 284 mg Coffein oder Coffein in Kombination mit 20 mg *p*-Synephrin. Dabei zeigte Coffein mit und ohne *p*-Synephrin im Vergleich zum Placebo keine signifikanten Effekte auf Herzfrequenz, Blutdruck, EKG oder Blutwerte [42]. In einer weiteren Studie derselben Autoren wurden die gleichen Präparate [Placebo (n = 24), 284 mg/d Coffein (n = 24), Coffein in Kombination mit 20 mg/d *p*-Synephrin (n = 27)] über einen Zeitraum von acht Wochen geprüft. Auch die Langzeitgabe ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck und Blutwerten [43].

Eine klinische Studie von Ratamess et al. (2018) untersuchte im Cross-over-Design an 16 Probanden die kardiovaskulären Effekte folgender *p*-Synephrin-Coffein-Kombinationen: 103 mg *p*-Synephrin (Gruppe S), 233 mg Coffein plus 104 mg *p*-Synephrin (Gruppe LC + S), 240 mg Coffein (LC), 337 mg Coffein plus 46 mg *p*-Synephrin (Gruppe HC + S), nur 325 mg Coffein (Gruppe HC) und Placebo. Zwischen der Gabe der einzelnen Substanzgemische lag jeweils eine Auswaschphase von sieben Tagen. Nach Applikation wurden jeweils die Herzfrequenz und der Blutdruck für drei Stunden überwacht. Im Ergebnis zeigte sich lediglich in den Gruppen HC + S und HC eine geringe Erhöhung des systolischen Blutdrucks in der dritten Stunde nach Einnahme der jeweiligen Substanzen. Ein Anstieg der Herzfrequenz wurde in keiner der Gruppen beobachtet. Ausgeprägte pharmakologische Effekte in der Kombination von *p*-Synephrin mit Coffein waren bei den in dieser Studie gewählten Dosierungen insgesamt somit nicht zu beobachten [29].

In der Studie von Kliszczewicz et al. (2018) an zehn gesunden Probanden (randomisiert, doppelverblindet, Cross-over-Design) wurden nach Einnahme eines Kombinationspräparats (100 mg/d *Citrus-aurantium*-Extrakt mit unbekanntem *p*-Synephrin-Gehalt und 100 mg/d Coffein) verschiedene mit der kardialen Regulation assoziierte Funktionsparameter des vegetativen Nervensystems untersucht. Dabei wurde 45 Minuten nach Einnahme des Kombinationspräparats eine (im Vergleich zum Placebo) signifikante Erhöhung der Herzfrequenz sowie des Catecholamin-(Epinephrin und Norepinephrin)-

Blutspiegels registriert, was durch die Studienautoren als Supplementations-induzierte Erhöhung der Sympathikusaktivität interpretiert wurde [44].

Tabelle 6: Publierte klinische Studien mit *p*-Synephrin bzw. Bitterorangenextrakt in Kombination mit Coffein, modifiziert nach Stohs und Ratamess [45]

Produkt	Anzahl Probanden	Studien-dauer ^a	Synephrin [mg]	Coffein [mg]	End-punkt	Kardio-vaskuläre Effekte	Literatur
Complex	9	6 W	59 (BOE) ^d	528	mehrere	nein	Colker et al. (1999) [7] ^b
Complex	15	8 W	10	400	KV	nein	Kalman et al. (2000) [46] ^c
Complex	13	14 d	10	400	KV	nein	Kalman et al. (2002) [47] ^c , Kalman et al. (2004) [48] ^c
Complex	19	8 W	36 (BOE)	132 als Guarana-Extrakt	mehrere	nein	Zenk et al. (2005) [49]
Complex	10	6 h	6 (BOE)	239	KV	CA↑BD	Haller et al. (2005) [24]
Complex	10	7 h	12 (BOE)	15 als Grüntee Extrakt	RU, kcal Umsatz	nein	Sale et al. (2006) [50]
Complex	10	3 h	22 (BOE)	450	RQ, RU	CA↑BD	Hoffman et al. (2006) [51]
Complex	10	2 h	21 (BOE)	304	KV	↑DBD	Haller et al. (2008) [40]
Complex	23	25 h	52 (BOE)	704 als Guarana-Extrakt	kcal Umsatz, AF	nein	Seifert et al. (2011) [41]
BOE, Coffein	12	3 d	100 (BOE) ^d	100	mehrere	CA↑HF	Ratamess et al. (2016) [28]
Complex	25	1 d	20 (BOE)	284	mehrere	nein	Jung et al. (2017) [42]
Complex	27	8 W	20 (BOE) ^d	284	mehrere	nein	Jung et al. (2017) [43]
BOE, Coffein	16	3 h	46–104 (BOE)	233–337	KV	CA↑BD, ↓DBD	Ratamess et al. (2018) [29]
BOE + Coffein	10	1,5 h	100 (BOE) ^{d,e}	100	mehrere	↑BD	Kliszczewicz et al. (2018) [44]

↑ = Zunahme; ↓ = Abnahme; BOE = Bitterorangenextrakt; Complex = das getestete Kombinationspräparat beinhaltet BOE, Coffein und weitere Inhaltsstoffe; GU = Grundumsatz; BD = Blutdruck; DBD =

diastolischer Blutdruck; RU = Ruheumsatz; KV = kardiovaskulär; RQ = Respirationsquotient; AF = Atemfrequenz; CA = Coffein-abhängig; HF = Herzfrequenz

^a Es ist zu beachten, dass mögliche Effekte auf das Herz-Kreislauf-System in Abhängigkeit vom Abstand zwischen der Einnahme des Präparats und der Untersuchung/Messung möglicherweise maskiert sein könnten, da es sich um akute Wirkungen handelt, die nur in einem gewissen Zeitfenster um die Einnahme zu erwarten sind. Die genauen Abstände zwischen der Einnahme und der Untersuchung/Messung sind insbesondere bei den Langzeitstudien nicht immer genau spezifiziert. Bei Langzeitstudien ist zudem ein Gewöhnungseffekt nicht auszuschließen, durch den sich nach einiger Zeit ein geringerer Einfluss auf die Herz-Kreislauf-Parameter ergeben könnte.

^b In dieser Studie wird nicht weiter spezifiziert, welche Isomere von Synephrin verabreicht wurden. Da BOE eingesetzt wurde, ist hauptsächlich von *p*-Synephrin auszugehen.

^c Das Testpräparat in den Studien von Kalman et al. enthielt neben *p*-Synephrin und Coffein auch 20 mg Ephedra-Alkaloide (entsprechend 40 mg/d), die für sich genommen bereits eine Auswirkung auf das Herz-Kreislauf-System haben sollten. Die negativen Befunde dieser Studie sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden. Das Studiendesign und damit die Relevanz dieser Studie wurde auch in einem „Letter“ von Rawson und Persky [52] kritisch hinterfragt.

^d Angabe entspricht der Tagesdosis, welche über den Studienzeitraum gegeben wurde

^e *p*-Synephrin-Gehalt nicht weiter spezifiziert

2.3 Bewertungen zur Sicherheit und Höchstmengen

2.3.1 *Synephrin*

p-Synephrin-haltige Präparate können aufgrund der sympathomimetischen Aktivität prinzipiell zu Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks führen. Darüber hinaus sind Daten zum möglichen toxischen Potenzial von *p*-Synephrin allerdings nur in begrenztem Umfang verfügbar. Insbesondere fehlen weitgehend Daten zum möglichen erbgutverändernden Potenzial und zu toxischen Wirkungen nach (sub)chronischer Exposition. In begrenztem Umfang lassen sich relevante Informationen zu diesen Endpunkten aus zwei neueren Arbeiten von Deshmukh et al. entnehmen. In diesen Studien wurde das toxische Potenzial eines eingestellten Bitterorangenextrakts (\triangleq 50,1 % *p*-Synephrin) sowohl in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test; gemäß OECD TG 471) [53] als auch in einer 90-Tages-Studie (oral; gemäß OECD TG 408) [54] an Ratten untersucht. Im Ames-Test wurde dabei kein Hinweis auf eine mutagene Aktivität des Extrakts beobachtet. Es liegen allerdings keine Daten zum klastogenen sowie aneugenem Potenzial vor, die für eine umfassende Beurteilung notwendig wären. Zudem fehlen Untersuchungen mit der Reinsubstanz *p*-Synephrin. In der 90-Tages-Studie wurden laut den Autoren bei keiner der getesteten Dosierungen (100, 300, 1000 mg/kg KG des Extrakts \triangleq ca. 50, 150, 500 mg/kg KG *p*-Synephrin) adverse Wirkungen beobachtet. Allerdings traten bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe behandlungsbedingt teilweise reversible Verhaltensänderungen nach der Applikation der Substanz auf („*repetitive head burrowing in the bedding material and piloerection*“). Aufgrund der Testung eines komplexen Extraktes lassen sich auf Basis dieser Studien aber keine abschließenden Erkenntnisse zum toxischen Potenzial von *p*-Synephrin ziehen.

Auch die verfügbaren Humanstudien weisen aus toxikologischer Sicht Limitationen auf. So wurden diese an gesunden, normotensiven Probanden durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf potenzielle Risikogruppen, die Zielgruppen Synephrin-haltiger Lebensmittel darstellen (stark

übergewichtige Personen mit metabolischem Syndrom oder Sportler, die sich aufgrund körperlicher Anstrengung bereits einer erhöhten Herz-Kreislauf-Belastung aussetzen) ist fraglich.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass *Citrus-aurantium*-Zubereitungen eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 haben [36], was zu veränderten Plasmakonzentrationen und folglich zu einer veränderten Wirkung gleichzeitig eingenommener Arzneimittel führen kann. Ein direkter Einfluss von *p*-Synephrin auf CYP3A4 wurde bislang allerdings nicht nachgewiesen (vgl. Kapitel 2.2.1). Eine mögliche Interaktion von *p*-Synephrin mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (vgl. Kapitel 2.2.1) könnte zu einer Erhöhung der *p*-Synephrin-Konzentration im Blut und einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität führen (vgl. Kapitel 2.2.1).

2.3.1.1 Bewertung durch wissenschaftliche Gremien und Behörden

Deutschland

2012 veröffentlichte das BfR eine „Gesundheitliche Bewertung von synephrin- und koffeinhaltigen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln“. Darin gelangte das Institut zu dem Schluss, dass die Aufnahme von *p*-Synephrin über NEM und verwandte Erzeugnisse, die *Citrus-aurantium*-Extrakte enthalten, nicht deutlich über der Menge liegen sollte, die auch über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs aufgenommen wird. Es wurde eine akzeptable Aufnahmemenge von 6,7 mg *p*-Synephrin für NEM abgeleitet. Diese entsprach der Aufnahme über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit maximalen Gehalten an *p*-Synephrin bei Durchschnittsverzehrern. Damit soll gewährleistet werden, dass die Aufnahmemenge von 25,7 mg *p*-Synephrin, die für Vielverzehrer von Lebensmitteln mit maximalen Gehalten ermittelt wurde, auch zusammen mit NEM von einem Großteil der Bevölkerung nicht überschritten wird [13].

Europäische Union

2009 führte die Arbeitsgruppe für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen der *EFSA Scientific Cooperation* (ESCO) eine vorläufige Risikobewertung hydroalkoholischer Extrakte aus *Citrus aurantium* (6 % Synephrin) durch. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass bei der traditionellen Verwendung als Lebensmittel keine Sicherheitsbedenken bestünden. Allerdings wären nach Ansicht der Arbeitsgruppe zur Bewertung der Sicherheit von Bitterorangenpräparaten mit einem *p*-Synephrin-Gehalt von über 6 % zusätzliche Daten notwendig, inklusive Daten zu Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung sowie Genotoxizität, Langzeittoxizität und Entwicklungstoxizität [3]. 2014 prüfte die EFSA, ob der „*Qualified Presumption of Safety* (QPS)“-Ansatz für eine Reihe von Pflanzen, darunter auch *Citrus aurantium* anwendbar ist. Sie kam zu dem Schluss: „...*use of extracts of Citrus aurantium in food supplements would have to be restricted to levels where no significant increase of synephrine exposure compared to historical intake levels with traditional foods is to be expected*“ [55].

Frankreich

2014 führte die ANSES eine Risikobewertung von NEM durch, die *p*-Synephrin-haltige Zubereitungen aus *Citrus*-spp.-Früchten enthalten. Basierend auf den verfügbaren Daten schlussfolgerte die ANSES, dass es aufgrund des Mangels an verwertbaren Daten aus der Literatur nicht möglich sei, eine akzeptable Höchstmenge für *p*-Synephrin in NEM festzulegen. Die ANSES legte daher fest, dass über NEM

maximal 20 mg *p*-Synephrin pro Tag (entspricht dem 95. Perzentil der *p*-Synephrin-Aufnahme der französischen Bevölkerung über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs) aufgenommen werden sollten [4].

Australien und Neuseeland

2015 kam die *Food Standards Australia New Zealand* (FSANZ) basierend auf der Auswertung der verfügbaren klinischen Studien zu dem Schluss, dass bezüglich einer Aufnahme von Bitterorangenextrakten mit einer *p*-Synephrin-Dosis von maximal 100 mg/d keine Sicherheitsbedenken bestehen, sofern sich die Anwendung auf 60 Tage beschränkt. Dabei handelte es sich um die Dosis, die bei einer Anwendungsdauer von 60 Tagen im Rahmen einer klinischen Studie nicht mit Veränderungen hinsichtlich Blutdruck und Herzfrequenz assoziiert war [56]. Die FSANZ führte zudem eine Expositionsabschätzung für *p*-Synephrin durch. Dabei wurde die ernährungsbedingte Exposition für den Durchschnittsverzehr in Australien auf 0,5–14 mg/d und in Neuseeland auf 0,7–11 mg/d geschätzt. Die ernährungsbedingte Exposition für Vielverzehrer (90. Perzentil) lag in Australien bei 1,3–23 mg/d und in Neuseeland bei 2,5–26 mg/d.

Das australische *National Drugs and Poisons Schedule Committee* (NDPSC) legte aufgrund der Kardiotoxizität von *p*-Synephrin eine maximale Dosis von 30 mg pro Tag fest [57].

Kanada

2011 wurde von der kanadischen Gesundheitsbehörde (*Health Canada*) eine gesundheitliche Bewertung von *Citrus-aurantium*-Schalen, Synephrin, Octopamin und Coffein durchgeführt. Danach akzeptiert *Health Canada* eine Tageshöchstdosis von 50 mg *p*-Synephrin ohne Coffein und bis zu 40 mg *p*-Synephrin in Kombination mit maximal 320 mg Coffein bei gesunden Erwachsenen. Für Octopamin (Norsynephrin) als Einzelsubstanz wird wie für *p*-Synephrin eine Tageshöchstdosis von 50 mg für gesunde Erwachsene akzeptiert. Zusätzlich müssen alle *p*-Synephrin-haltigen Produkte folgende Warnhinweise enthalten: „Kontraindiziert für Kinder, Schwangere und Stillende; nicht bei Behandlung mit blutdrucksteigernden oder -senkenden Medikamenten, Schilddrüsenmedikamenten, Sympathomimetika oder Monoaminoxidasehemmern verwenden“.¹³ Zudem wird davon ausgegangen, dass *Citrus-aurantium*-Schalen in den Mengen, in denen sie in Lebensmitteln und traditionell angewendeten Arzneimitteln typischerweise verwendet werden, kein Gesundheitsrisiko darstellen [58].

Niederlande

Das niederländische *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* (RIVM) führte 2017 eine Risikobewertung von *p*-Synephrin durch. Aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit von *p*-Synephrin konnte keine sichere Dosis abgeleitet werden. Das RIVM weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass insbesondere Daten zur Langzeittoxizität fehlen [59]. Das RIVM bezeichnet daher eine Gesetzgebung zur maximal zulässigen Menge von Synephrin in NEM als wünschenswert [60].

Belgien

In Belgien befindet sich *Citrus aurantium* auf Liste 3 des königlichen Erlasses vom 29. August 1997 (konsolidierte Version von Januar 2017). Liste 3 enthält Pflanzen, deren Verwendung in NEM grundsätzlich zulässig ist. Für einige Pflanzen der Liste 3 wurden zusätzlich Höchstmengen festgelegt.

¹³ Originalzitat: „[...] contraindicated in children, pregnancy, and breast-feeding, do not use if you are taking blood pressure medications (either hypertensives or antihypertensives), thyroid medications, sympathomimetics, or monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) [...]“.

Demnach sollte die *p*-Synephrin-Aufnahme über NEM, die Zubereitungen aus *Citrus aurantium* enthalten, 20 mg pro Tag nicht überschreiten (*m*-Synephrin darf nicht nachweisbar sein). Zudem sollten folgende Warnhinweise auf dem Etikett vorhanden sein [61]:

- Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit verwenden.
- Nicht geeignet für Personen, die wegen Bluthochdruck behandelt werden.
- Sollte nicht von Kindern unter 12 Jahren verwendet werden.
- Bei Anzeichen von Unruhe oder Nervosität sollte die Einnahme beendet werden.

Schweden

In Schweden hingegen ist *Citrus aurantium* auf der Liste der Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen aufgeführt, die nicht in Lebensmitteln (VOLM) verwendet werden sollten. Erzeugnisse, deren tägliche Dosis einen Wert von 160 mg *p*-Synephrin überschreiten, werden als Arzneimittel eingestuft [62].

Italien

In Italien darf eine maximale *p*-Synephrin-Zufuhr von 30 mg/d nicht überschritten werden. Italien fordert zudem folgende Warnhinweise: „für fructus, fructus immaturus, pericarpium, oleum: Während der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Kindern unter 12 Jahren wird von einer Verwendung des Produkts abgeraten. Bei Herz-Kreislauf-Problemen vor dem Gebrauch einen Arzt konsultieren“ [63].

Tabelle 7. Anwendungsempfehlungen für *p*-Synephrin (S) bzw. Bitterorangenextrakt (BOE) in NEM

Land (Organisation)	Empfehlung zu S bzw. BOE
Deutschland (BfR)	6,7 mg S/d
EU (EFSA)	„...use of extracts of <i>Citrus aurantium</i> in food supplements would have to be restricted to levels where no significant increase of synephrine exposure compared to historical intake levels with traditional foods is to be expected“
Frankreich (ANSES)	20 mg S/d
Kanada (Health Canada)	50 mg BOE
Niederlande (RIVM)	Ableitung einer Höchstmenge in Bearbeitung
Belgien	20 mg S/d
Schweden	<i>Citrus aurantium</i> ist auf der Liste der Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen aufgeführt, die nicht in Lebensmitteln (VOLM) verwendet werden sollten.
Italien	30 mg S/d
Australien (NDPSC)	30 mg S/d

2.3.2 *Synephrin in Kombination mit Coffein*

In der Monographie des ehemaligen Bundesgesundheitsamts zu Coffein [64] ist angegeben, dass bereits bei „niedrigen Dosierungen“ Schlaflosigkeit, innere Unruhe, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden auftreten können. Bei Dosierungen über 200 mg können Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Verstärkung des physiologischen Tremors auftreten. Längerer Gebrauch kann zu Toleranzentwicklung, aber auch zu Nebenwirkungen führen. Unter den Wechselwirkungen wird außerdem erwähnt, dass Coffein die tachykarden Wirkungen von z. B. Sympathomimetika synergistisch verstärkt. Unter Dosierungen wird dort angegeben: „Für orale Darreichungsformen werden als Einzeldosis 100 bis 200 mg [Anmerkung der Gemeinsamen Expertenkommission: Entspricht etwa dem Coffein-Gehalt von 2 bis 3 Tassen Kaffee.], die mit Flüssigkeit eingenommen werden sollen, empfohlen. Diese Dosis kann im Bedarfsfall wiederholt werden, aber nicht mehr als zweimal innerhalb von 24 h“. Des Weiteren empfiehlt die Rote Liste für Coffein Anwendungsbeschränkungen bei Vorliegen von Herzarrhythmien. Gegebenenfalls sollen Einzeldosen über 100 mg vermieden werden.¹⁴

2.3.2.1 *Fallberichte aus der Nutrivigilanz*

Es liegt eine Reihe publizierter Fallberichte vor, wonach im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von *p*-Synephrin-haltigen Präparaten und Coffein schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen auftraten. Zu den berichteten adversen Wirkungen gehören Kammerflimmern (100 mg *p*-Synephrin und 400 mg Coffein) [65], akute arterielle Hypertonie (*p*-Synephrin-Dosierung unbekannt) [66], akuter Myokardinfarkt (40 mg *p*-Synephrin und 400 mg Coffein) [67], Herzinfarkt (*p*-Synephrin-Kombinationspräparat zusammen mit einem Energydrink) [68] und Kardiomyopathie (*p*-Synephrin-Kombinationspräparat mit Coffein) [69]. Auch die ANSES führt 18 Fallberichte zu adversen Effekten auf, die mit dem Verzehr von *p*-Synephrin-haltigen NEM assoziiert waren. Dabei wurde in 14 Fällen *p*-Synephrin in Kombination mit Coffein eingenommen [4].

2.3.2.2 *Bewertung durch wissenschaftliche Gremien und Behörden*

BfR

Nach der im Jahre 2012 vom BfR veröffentlichten Stellungnahme „Gesundheitliche Bewertung von synephrin- und koffeinhaltigen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln“ ist aufgrund bekannter synergistischer Wirkungen davon auszugehen, dass Coffein und *p*-Synephrin sich in ihrer Herz-Kreislauf-Wirkung (Erhöhung der Herzfrequenz mit u. U. Auslösung von Herzrhythmusstörungen sowie blutdruckerhöhende Wirkung) gegenseitig verstärken. Weitere Wirkungsverstärkungen durch andere in *Citrus-aurantium*-Extrakten vorkommende sympathomimetisch wirkende Phenylethylamine sind nach Ansicht des BfR möglich. Daher gelangte das BfR zu dem Schluss, dass einige relativ hoch dosierte Kombinationsprodukte aufgrund potenzieller unerwünschter Herz-Kreislauf-Wirkungen als nicht sicher im Sinne von Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ zu beurteilen seien [13].

¹⁴ Rote Liste Online, <https://www.rote-liste.de/suche/sign/C%2087/Coffein>, abgerufen am 11.02.2021.

Nach Ansicht des BfR sind Produkte, die *p*-Synephrin und Coffein enthalten, mit folgenden Warnhinweisen zu versehen:

- können zur Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsrate führen,
- sind nicht für Personen mit bestehendem Bluthochdruck, Übergewicht oder bei sonstigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet,
- bei sonstiger Medikamenteneinnahme ist der Arzt zu befragen,
- im Zusammenhang mit intensiver sportlicher Betätigung ist Vorsicht angezeigt,
- die Präparate sind nicht für Schwangere, Stillende und Kinder geeignet.

EFSA

Die EFSA veröffentlichte 2015 ein wissenschaftliches Gutachten zur Sicherheit von Coffein. Demzufolge geben für die allgemeine erwachsene Bevölkerung Einzeldosen bis zu 200 mg Coffein pro Tag (entspricht in etwa 3 mg/kg KG) unabhängig von der Coffein-Quelle keinen Anlass zu Sicherheitsbedenken, auch wenn sie weniger als zwei Stunden vor intensiver körperlicher Betätigung unter normalen Umweltbedingungen aufgenommen werden. Für die allgemeine erwachsene Bevölkerung wird eine Tagesdosis von bis zu 400 mg Coffein aus allen Quellen als sicher angesehen. Für Schwangere/Stillende wird eine Tagesdosis von maximal 200 mg empfohlen. Das Gutachten enthält auch Hinweise auf mögliche Risiken des Coffein-Konsums zusammen mit *p*-Synephrin sowie Produkten, die diese Substanzen enthalten. Allerdings konnte die EFSA nicht die Frage beantworten, ob *p*-Synephrin die akuten kardiovaskulären Effekte einzelner Coffein-Dosen oder die Langzeiteffekte von Coffein auf das Herz-Kreislauf-System beim Menschen verstärkt [39].

ANSES

Gemäß der Stellungnahme der ANSES aus dem Jahr 2014 sollten Kombinationen von *p*-Synephrin mit Coffein oder anderen Substanzen, die kardiovaskuläre Wirkungen aufweisen, vermieden werden. Die ANSES rät zudem jenen Bevölkerungsgruppen von einer Einnahme ab, die ein höheres Risiko für entsprechende Nebenwirkungen haben (Personen, die eine chronische Behandlung erhalten, insbesondere für Bluthochdruck, Herzkrankheiten oder Depressionen, schwangeren/stillenden Frauen sowie Kindern und Jugendlichen). Darüber hinaus hebt die ANSES die mögliche Potenzierung der *p*-Synephrin-Wirkung durch körperliche Bewegung hervor, wie es in einer Studie an Ratten gezeigt wurde [70].

Health Canada

Für Octopamin (Norsynephrin) als Einzelsubstanz wird wie für *p*-Synephrin eine Tageshöchstdosis von 50 mg für gesunde Erwachsene akzeptiert [58]. In Kombination mit Coffein werden Tageshöchstdosen von 40 mg *p*-Synephrin und 320 mg Coffein für gesunde Erwachsene akzeptiert. Produkte, die neben *p*-Synephrin und Coffein andere adrenerg wirkende Substanzen, wie Octopamin, enthalten, müssen nach Ansicht von Health Canada einer Einzelfallprüfung bzw. Risikobewertung unterzogen werden [58].

3. Ergebnis und Diskussion

3.1 Einstufung als Arzneimittel

Die Arzneimitteldefinition nach § 2 AMG¹⁵ ist zweigeteilt und regelt Präsentations- und Funktionsarzneimittel.

Unter den Begriff des Präsentationsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG¹⁵). Ein Erzeugnis erfüllt diese Merkmale, wenn es entweder ausdrücklich als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung, Linderung oder Verhütung menschlicher Krankheiten bezeichnet oder empfohlen wird oder wenn sonst bei einem durchschnittlich informierten Verbraucher auch nur schlüssig, aber mit Gewissheit der Eindruck entsteht, dass das Produkt in Anbetracht seiner Aufmachung die betreffenden Eigenschaften haben müsse.¹⁶ Maßgeblich ist dabei das Gesamtbild des jeweiligen Erzeugnisses bzw. die Umstände des Einzelfalls.

Unter den Begriff des Funktionsarzneimittels fallen Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die im oder am menschlichen Körper angewendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen (§ 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG¹⁵). Ein Produkt kann nur als Funktionsarzneimittel angesehen werden, wenn es aufgrund seiner Zusammensetzung und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch physiologische Funktionen des Menschen in signifikanter Weise wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann.¹⁷ Allerdings ist eine physiologische Wirkung nicht für Arzneimittel spezifisch, sondern gehört auch zu den verwendeten Kriterien für die Definition eines NEM.¹⁸ Keine Arzneimittel sind deshalb Produkte, die zwar auf den menschlichen Körper einwirken, aber keine nennenswerten physiologischen Auswirkungen haben und seine Funktionsbedingungen somit nicht wirklich beeinflussen.¹⁹ Die Wiederherstellung der physiologischen Funktionen setzt voraus, dass die normalen Lebensvorgänge nicht mehr ordnungsgemäß ablaufen. Auch von einer Korrektur kann nur bei einer Abweichung vom normgemäßen – normalen – Funktionieren des Organismus die Rede sein. Da die Beeinflussung der physiologischen Funktionen diesen beiden Vorgängen ergänzend hinzugefügt und damit gleichgestellt wird, muss auch sie zu einer Veränderung führen, die außerhalb der normalen im menschlichen Körper ablaufenden Lebensvorgänge liegt.²⁰ Keine nennenswerten Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat ein Erzeugnis, dessen Auswirkungen auf die physiologischen Funktionen nicht über die Wirkungen hinausgehen, die ein in angemessener Menge verzehrtes Lebensmittel auf diese Funktionen haben kann.²¹

¹⁵ AMG in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 18 G vom 20.11.2019 (BGBl. I S. 1626).

¹⁶ BVerwG 3 C 25.13, 20.11.2014 unter Verweis auf die st. Rspr. des BVwG. Des Weiteren EuGH Slg. 1983, 3897, Egr. 18 – Van Bennekom; EuGH, 15.11.2007, C-319/05 – „Knoblauchkapseln“, juris, Rn. 46; OVG NRW, 26.9.2019, 13 A 3290/17 – juris, Rn. 54, sowie Beschlüsse 17.1.2018, 13 A 1365/15 – juris, Rn. 7, und 27.4.2016, 13 A 1519/15 – juris, Rn. 5.

¹⁷ EuGH, GRUR 2012, 1167, Rn. 35 – Chemische Fabrik Kreussler, m. w. N.; BGH GRUR 2015, 811, Rn. 11 – Mundspüllösung II; BGH PharmR 2016, 82, Rn. 12 – Chlorhexidin.

¹⁸ EuGH, 15.11.2007, C-319/05 – „Knoblauchkapseln“.

¹⁹ EuGH, 30.04.2009, C-27/08, Rn. 21 – „BIOS Naturprodukte“.

²⁰ BVerwG 3 C 23.06, 25.07.2007, Rn. 20 – „Lactobact omni FOS“.

²¹ EuGH, 15.11.2007, C-319/05 Rn. 68 „Knoblauchkapseln“.

3.1.1 *Synephrin*

Das Vorliegen von Fertigarzneimitteln, analog zusammengesetzt zu den im Markt befindlichen Produkten, für deren Zulassung das pharmazeutische Unternehmen Wirksamkeitsnachweise erbracht hat, könnte im Allgemeinen als Indiz für das Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung des Stoffs angesehen werden. Im Falle des Fertigarzneimittels Sympato[®] handelte es sich jedoch um ein Präparat, das bereits in den 1930er Jahren auf den Markt kam, als noch keine Zulassung und somit kein Wirksamkeitsnachweis gefordert waren; adäquate Studien für eine Nachzulassung liegen nicht vor, weshalb das Erzeugnis nicht mehr als Arzneimittel verkehrsfähig ist.

In den verfügbaren Humanstudien (Tabelle 5) zu einer möglichen sympathomimetischen Wirkung von *p*-Synephrin wurde einzig in den Akutstudien von Haller et al. (2005) [24] und Bui et al. (2006) [25] eine Erhöhung der Herzfrequenz durch etwa 50 mg *p*-Synephrin festgestellt. Die Herzfrequenzsteigerung um 10 bzw. 15 % war aus klinischer Sicht innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite und wird in der Regel nicht wahrgenommen. In anderen Studien mit vergleichbarer *p*-Synephrin-Dosierung wurde hingegen kein Effekt auf die Herzfrequenz beobachtet. Außerdem fand sich in einer Studie eine geringfügige Blutdruckerhöhung. EKG-Veränderungen traten in keiner der vorliegenden Akutstudien auf.

Die Gemeinsame Expertenkommission weist kritisch darauf hin, dass in der Mehrzahl der Studien jeweils nur die Effekte einer Einmalgabe untersucht wurden. Die im Design unterschiedlichen Studien sind zudem nur bedingt vergleichbar, da die in der Regel eingesetzten Bitterorangenextrakt auf unterschiedliche, nicht näher spezifizierte Art hergestellt wurden. Schließlich handelt es sich nahezu ausschließlich um Cross-over-Studien, jedoch keine Parallelstudien.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage gibt es Hinweise, dass *p*-Synephrin eine pharmakologische Wirkung aufweist, jedenfalls ab Dosierungen > 50 mg/d. Allerdings ist es nicht möglich, einen Schwellenwert festzulegen, bei dessen Überschreiten von einer pharmakologischen Wirkung i. S. des § 2 Abs. 1 Nr. 2 Buchst. a AMG¹⁵ ausgegangen werden, also ab dem ein Produkt aufgrund seiner Zusammensetzung und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch physiologische Funktionen des Menschen in signifikanter Weise wiederherstellen, korrigieren oder beeinflussen kann (vgl. Abschnitt 3.1). Zu der möglichen pharmakologischen Wirkung einer Langzeitanwendung, insbesondere wenn diese über einen Zeitraum von 15 Tagen hinausgeht, gibt es derzeit keine Informationen aus klinischen Studien.

3.1.2 *Synephrin in Kombination mit Coffein*

Bei der Einstufung ist zwischen *p*-Synephrin-Monopräparaten und *p*-Synephrin-Coffein-Kombinationspräparaten zu differenzieren, denn der gleichzeitige Konsum von Coffein und *p*-Synephrin kann synergistisch auf das KVS und insbesondere den Blutdruck wirken. Signifikante Erhöhungen des Blutdrucks wurden für eine Kombination von 5,5 mg *p*-Synephrin, 5,7 mg Octopamin und 239,2 mg Coffein berichtet [36]. Der beobachtete Effekt könnte allerdings auch durch Octopamin hervorgerufen worden sein. Ein signifikanter Anstieg des diastolischen Blutdrucks, aber nicht des systolischen Blutdrucks, wurde bei einer Kombination von 21 mg *p*-Synephrin und 304 mg Coffein beobachtet [40]. Zusätzlich weisen Fallberichte aus der Nutrivigilanz auf eine synergistische Wirkung von *p*-Synephrin und Coffein hin. Umgekehrt gibt es jedoch auch Studien, in denen sich nach Einmalgabe einer *p*-Synephrin-Coffein-Kombination keine signifikante Blutdruckveränderung zeigte.

Zusammenfassend scheint die Kombination von *p*-Synephrin mit Coffein zu stärkeren Veränderungen beispielsweise von Herzfrequenz und Blutdruck als *p*-Synephrin allein zu führen. Wegen unterschiedlicher Coffein-Dosierungen in den vorhandenen Studien lässt sich eine Schwellendosis für *p*-Synephrin in kombinierter Gabe mit Coffein mit Blick auf kardiovaskuläre Effekte allerdings nicht ableiten.

3.2 Einstufung als Lebensmittel

3.2.1 *Synephrin*

p-Synephrin-haltige Präparate können aufgrund der sympathomimetischen Aktivität prinzipiell zu Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks führen (Kapitel 2.2.1, Tabelle 5). Darüber hinaus sind Daten zum möglichen toxischen Potenzial von *p*-Synephrin allerdings nur in begrenztem Umfang verfügbar. Insbesondere fehlen Daten, die eine abschließende Beurteilung des möglichen erbgutverändernden Potenzials und von potenziellen toxischen Wirkungen nach (sub)chronischer Exposition erlauben würden.

Auch die verfügbaren Humanstudien weisen aus toxikologischer Sicht Limitationen auf – insbesondere mit Blick auf potenzielle Risikogruppen. Zu erwähnen sind die hemmende Wirkung von *Citrus-aurantium*-Zubereitungen auf CYP3A4 sowie die mögliche Interaktion von Synephrin mit Monoaminoxidase-Inhibitoren (vgl. Kapitel 2.2.1).

In verschiedenen Mitgliedstaaten der EU ist die Verwendung von Pflanzenteilen und Zubereitungen von *Citrus aurantium* mit *p*-Synephrin, die nicht neuartig sind, in NEM erlaubt, wobei unterschiedliche Anforderungen an die Verwendung gestellt werden. Hierzu zählen die Festsetzung von Höchstwerten für *p*-Synephrin und teilweise für Coffein sowie bestimmte Kennzeichnungsanforderungen.

Auch die Gemeinsame Expertenkommission ist der Ansicht, dass die Verwendung von Extrakten aus *Citrus aurantium* in NEM durch Festlegung einer Höchstmenge beschränkt werden sollte.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage folgt die Gemeinsame Expertenkommission dabei dem Ansatz der EFSA, des BfR und weiterer Mitgliedstaaten, nach dem die Höchstmenge für *p*-Synephrin in NEM und anderen Lebensmitteln auf der Menge von *p*-Synephrin basieren sollte, die im Rahmen der „regelmäßigen allgemeinen Ernährung“ durch Zitrusfrüchte aufgenommen wird. Im Rahmen der Erarbeitung der vorliegenden Stellungnahme hat die Gemeinsame Expertenkommission das BfR gebeten, auf Grundlage der durch das LGL ermittelten neuen Gehaltsdaten eine Aktualisierung der Expositionsabschätzung für die Aufnahme von *p*-Synephrin über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs vorzunehmen. Den Ergebnissen folgend liegt die durchschnittliche Aufnahme (P50) von *p*-Synephrin über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs unter Berücksichtigung maximaler Gehalte in Deutschland bei etwa 5,2 mg/d, während Vielverzehrer (P95) bis zu 20,5 mg/d aufnehmen können.

Das BfR hat bei seiner Risikobewertung aus dem Jahr 2012 die Aufnahmemengen von Durchschnittsverzehrern für seine Höchstmengempfehlung für NEM zugrunde gelegt. Damit sollte aus Sicht des BfR sichergestellt werden, dass auch die Gesamtaufnahme an *p*-Synephrin aus Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs und NEM bei einem Großteil der Bevölkerung nicht zu einer Überschreitung der für Vielverzehrer von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs ermittelten Aufnahmemenge führt. Im Gegensatz dazu hat die ANSES das höchste verfügbare Perzentil der Zufuhr (95. Perzentil) als Referenzzufuhr für *p*-Synephrin angesehen und eine derartige Aufnahmemenge auch durch NEM zugebilligt. Die Gemeinsame Expertenkommission ist der Ansicht, dass der Vielverzehrer (95. Perzentil) mit einem hohen relativen Verzehr in die Berechnung der Referenzzufuhr einbezogen werden sollte und diese Referenzzufuhr auch einem NEM allein zugebilligt werden kann, da bis zu diesen Aufnahmemengen keine gesundheitlichen Risiken bekannt sind.

Zusammenfassend kommt die Gemeinsame Expertenkommission daher zu dem Schluss, dass über alle Lebensmittel einschließlich NEM, die eine oder mehrere *p*-Synephrin-Quellen als Zutat enthalten, insgesamt nicht mehr als ca. 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden sollten. Diese Menge an *p*-Synephrin entspricht der Aufnahme über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit maximalen *p*-

Synephrin-Gehalten bei Vielverzehrern und ist mit den Werten anderer Mitgliedstaaten (Frankreich: 20 mg/d, Italien: 30 mg/d, Belgien: 20 mg/d) vergleichbar.

Sofern über ein NEM gemäß Verzehrsempfehlung bereits 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden, ist es im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes angezeigt, im Rahmen der Kennzeichnung darauf hinzuweisen, dass keine weiteren *p*-Synephrin-haltigen Lebensmittel verzehrt werden sollen. Solche Hinweise stellen gemäß Art. 14 Abs. 3 Buchst. b der Verordnung (EG) Nr. 178/2002²² dem Verbraucher vermittelte Informationen dar, welche innerhalb der Prüfung der Sicherheit eines Lebensmittels zu berücksichtigen sind. Produkte mit einer Dosierung von mehr als 21 mg/d sind aufgrund der Hinweise auf zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten und Gesundheitsrisiken einer Einzelfallprüfung zu unterziehen. Dies ist insbesondere auch bei Kombinationsprodukten, in denen z. B. auch Coffein enthalten ist, erforderlich.

3.2.2 *Synephrin in Kombination mit Coffein*

Die Aufnahme von Coffein führt zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin, des Blutdrucks und der Herzfrequenz (s. Abschnitt 2.2.2). Bei Einnahme einer Kombination aus *p*-Synephrin und Coffein liegt die Annahme verstärkter Effekte auf das KVS nahe. Zwar sind die jeweiligen kausalen Zusammenhänge für die genannten Fallbeispiele aus der Nutrivigilanz nicht vollständig nachvollziehbar. Dennoch stellen sie ernst zu nehmende Hinweise dar, dass *p*-Synephrin insbesondere in Kombination mit Coffein das Potenzial haben könnte, unerwünschte kardiovaskuläre Effekte auszulösen. Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, kann aus den in der Literatur verfügbaren Daten nicht eindeutig festgestellt werden, ob der gleichzeitige Konsum von Coffein die Wirkungen von *p*-Synephrin moduliert oder nicht, und wenn ja, in welchem Ausmaß oder in welcher Dosierung.

Bei einem Kombinationsprodukt mit *p*-Synephrin und Coffein ist nach Ansicht der Gemeinsamen Expertenkommission zu prüfen, ob es sich um ein nicht sicheres Lebensmittel i. S. v. Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002¹ handelt. Dabei sollten aktuelle Studien herangezogen werden, bei denen Erzeugnisse untersucht wurden, die hinsichtlich ihrer Zusammensetzung, Dosierung und Anwendungsdauer der einzelnen Inhaltsstoffe mit dem Kombinationsprodukt vergleichbar/identisch sind. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass zusätzlich zu dem Kombinationsprodukt andere Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit vergleichsweise hohen Coffein- bzw. *p*-Synephrin-Gehalten wie Kaffee, Tee oder Energydrinks (eine 250 mL-Dose enthält ca. 80 mg Coffein) bzw. Orangensaft (ein Liter Orangensaft enthält 15–27 mg *p*-Synephrin [39]) im gleichen Zeitraum verzehrt werden können, sodass sich die akut wirksamen Dosen an Coffein und *p*-Synephrin noch erhöhen können. Bezüglich eventuell angezeigter Warnhinweise wird auf die Ausführungen unter 3.2.1 verwiesen.

²² Verordnung (EG) Nr. 178/2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit (ABl. L 31, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/1243 (ABl. L 198 S. 241) geändert worden ist.

4. Empfehlung

p-Synephrin-haltige Präparate können den Blutdruck erhöhen sowie unerwünschte Herz-Kreislauf-Reaktionen fördern. Diese Effekte sind als Hinweise auf eine pharmakologische Wirkung zu werten. Eine exakte Dosierung, ab der ein Funktionsarzneimittel vorliegt, lässt sich für *p*-Synephrin auch in Kombination mit Coffein auf Basis der derzeitigen Datenlage jedoch nicht festlegen.

Der Gemeinsamen Expertenkommission ist es aufgrund der begrenzten Datenlage auch nicht möglich, oberhalb der üblichen Verzehrsmenge eine sichere Höchstmenge für *p*-Synephrin in Lebensmitteln einschließlich NEM zu identifizieren.

Die Gemeinsame Expertenkommission kommt zu dem Schluss, dass über alle Lebensmittel einschließlich NEM, die eine oder mehrere *p*-Synephrin-Quellen als Zutat enthalten, insgesamt nicht mehr als ca. 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden sollten. Diese Menge an *p*-Synephrin entspricht der Aufnahme über Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs mit maximalen *p*-Synephrin-Gehalten bei Vielverzehrern. Diese Grenze sollte insbesondere durch NEM mit zugesetztem *p*-Synephrin in Form von *Citrus-aurantium*-Extrakt nicht überschritten werden. Sofern über ein NEM gemäß Verzehrsempfehlung bereits 21 mg *p*-Synephrin pro Tag zugeführt werden, sollte ein Hinweis auf dem Etikett erfolgen, dass keine weiteren *p*-Synephrin-haltigen Lebensmittel verzehrt werden sollen. Produkte mit einer Dosierung von mehr als 21 mg/d sind aufgrund der Hinweise auf zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten und Gesundheitsrisiken einer Einzelfallprüfung zu unterziehen. Dies ist insbesondere auch bei Kombinationsprodukten, in denen z. B. auch Coffein enthalten ist, erforderlich.

5. Referenzen

- [1] Arbo, M. D., Larentis, E. R., Linck, V. M., Aboy, A. L., Pimentel, A. L., Henriques, A. T., Dallegrove, E., Garcia, S. C., Leal, M. B., and Limberger, R. P. (2008). Concentrations of *p*-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and *p*-synephrine. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 46 (8):2770–2775.
- [2] Wheaton, T. A. and Stewart, I. (1965). Quantitative analysis of phenolic amines using ion-exchange chromatography. *Analytical biochemistry* 12 (3):585–592.
- [3] EFSA Scientific Cooperation (2009). ESCO report: Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. *EFSA Journal* 7 (9):280.
- [4] ANSES (2014). Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence in food supplements of *p*-synephrine or ingredients obtained from *Citrus* spp. Fruits containing this substance.
- [5] Allison, D. B., Cutter, G., Poehlman, E. T., Moore, D. R., and Barnes, S. (2005). Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain?
- [6] Stohs, S. J. and Preuss, H. G. (2012). Stereochemical and pharmacological differences between naturally occurring *p*-synephrine and synthetic *p*-synephrine. *Journal of Functional Foods* 4 (1):2–5.
- [7] Colker C. M., Kalman D. S., Torina G. C., Perlis T., and Street C. (1999). Effects of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's Wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Current Therapeutic Research* (60):145–153.
- [8] National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences (2004). Bitter Orange (*Citrus aurantium* var. *amara*) Extracts and Constituents (\pm)-*p*-Synephrine [CAS No. 94-07-5] and (\pm)-*p*-Octopamine [CAS No. 104-14-3].
- [9] Pellati, F. and Benvenuti, S. (2007). Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of phenethylamine alkaloids in *Citrus aurantium*. *Journal of chromatography. A* 1161 (1-2):71–88.
- [10] Mattoli, L., Cangi, F., Maidecchi, A., Ghiara, C., Tubaro, M., and Traldi, P. (2005). A rapid liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry(n) method for evaluation of synephrine in *Citrus aurantium* L. samples. *Journal of agricultural and food chemistry* 53 (26):9860–9866.
- [11] Kusu, F., Matsumoto, K., Arai, K., and Takamura, K. (1996). Determination of synephrine enantiomers in food and conjugated synephrine in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analytical biochemistry* 235 (2):191–194.
- [12] Uckoo, R. M., Jayaprakasha, G. K., Nelson, S. D., and Patil, B. S. (2011). Rapid simultaneous determination of amines and organic acids in citrus using high-performance liquid chromatography. *Talanta* 83 (3):948–954.
- [13] BfR (2012). Gesundheitliche Bewertung von synephrin- und koffeinhaltigen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln.
- [14] Avula, B., Upparapalli, S. K., and Khan, I. A. (2007). Simultaneous analysis of adrenergic amines and flavonoids in citrus peel jams and fruit juices by liquid chromatography: part 2. *Journal of AOAC International* 90 (3):633–640.
- [15] Blumenthal, M. (2005). Bitter Orange Peel and Synephrine.
- [16] Viana, C., Zemolin, G. M., Müller, L. S., Dal Molin, T. R., Seiffert, H., and Carvalho, L. M. de (2016). Liquid chromatographic determination of caffeine and adrenergic stimulants in food supplements sold in Brazilian e-commerce for weight loss and physical fitness. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 33 (1):1–9.
- [17] European Pharmacopeia (2020). Bitterorangenblüten *Aurantii amari flos*. Monographie Nr. 1810. 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs, Grundwerk 2020 inkl. 2. Nachtrag (Ph. Eur. 10.2):2066–2067.
- [18] European Pharmacopeia (2020). Bitterorangenschale *Aurantii amari epicarpium et mesocarpium*. Monographie Nr. 1603. 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs, Grundwerk 2020 inkl. 2. Nachtrag (Ph. Eur. 10.2):2067–2069.
- [19] European Pharmacopeia (2020). Mandarinenschale *Citri reticulatae epicarpium et mesocarpium*. Monographie Nr. 2430. 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs, Grundwerk 2020 inkl. 2. Nachtrag (Ph. Eur. 10.2):2302–2304.

- [20] European Pharmacopeia (2020). Bitterorangenschalentinktur *Aurantii amari epicarpium et mesocarpium tinctura*. Monographie Nr. 1604. 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs, Grundwerk 2020 inkl. 2. Nachtrag (Ph. Eur. 10.2):2069.
- [21] Stohs, S. J., Preuss, H. G., and Shara, M. (2011). The safety of *Citrus aurantium* (bitter orange) and its primary protoalkaloid *p*-synephrine. *Phytotherapy research : PTR* 25 (10):1421–1428.
- [22] Stohs, S. J., Preuss, H. G., Keith, S. C., Keith, P. L., Miller, H., and Kaats, G. R. (2011). Effects of *p*-Synephrine alone and in Combination with Selected Bioflavonoids on Resting Metabolism, Blood Pressure, Heart Rate and Self-Reported Mood Changes. *International Journal of Medical Sciences* 8 (4):295–301.
- [23] Min, B., Cios, D., Kluger, J., and White, C. M. (2005). Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 25 (12):1719–1724.
- [24] Haller, C. A., Benowitz, N. L., and Jacob, P. (2005). Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *The American journal of medicine* 118 (9):998–1003.
- [25] Bui, L. T., Nguyen, D. T., and Ambrose, P. J. (2006). Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *The Annals of pharmacotherapy* 40 (1):53–57.
- [26] Kaats, G. R., Miller, H., Preuss, H. G., and Stohs, S. J. (2013). A 60day double-blind, placebo-controlled safety study involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 55:358–362.
- [27] Shara, M., Stohs, S. J., and Mukattash, T. L. (2016). Cardiovascular Safety of Oral *p*-Synephrine (Bitter Orange) in Healthy Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial. *Phytotherapy research : PTR* 30 (5):842–847.
- [28] Ratamess, N. A., Bush, J. A., Kang, J., Kraemer, W. J., Stohs, S. J., Nocera, V. G., Leise, M. D., Diamond, K. B., Campbell, S. C., Miller, H. B., and Faigenbaum, A. D. (2016). The Effects of Supplementation with *p*-Synephrine Alone and in Combination with Caffeine on Metabolic, Lipolytic, and Cardiovascular Responses during Resistance Exercise. *Journal of the American College of Nutrition* 35 (8):657–669.
- [29] Ratamess, N. A., Bush, J. A., Stohs, S. J., Ellis, N. L., Vought, I. T., O'Grady, E. A., Kuper, J. D., Hasan, S. B., Kang, J., and Faigenbaum, A. D. (2018). Acute cardiovascular effects of bitter orange extract (*p*-synephrine) consumed alone and in combination with caffeine in human subjects: A placebo-controlled, double-blind study. *Phytotherapy research : PTR* 32 (1):94–102.
- [30] Shara, M., Stohs, S. J., and Smadi, M. M. (2018). Safety evaluation of *p*-synephrine following 15 days of oral administration to healthy subjects: A clinical study. *Phytotherapy research : PTR* 32 (1):125–131.
- [31] Bakhiya, N., Dusemund, B., Richter, K., Lindtner, O., Hirsch-Ernst, K. I., Schäfer, B., and Lampen, A. (2017). Gesundheitliche Risiken von Synephrin in Nahrungsergänzungsmitteln. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (3):323–331.
- [32] Di Marco, M. P., Edwards, D. J., Wainer, I. W., and Ducharme, M. P. (2002). The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: The role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sciences* 71 (10):1149–1160.
- [33] Hou, Y. C., Hsiu, S. L., Tsao, C. W., Wang, Y. H., and Chao, P. D. (2000). Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *Citrus aurantium* and the Pericarps of *Citrus grandis*. *Planta medica* 66 (7):653–655.
- [34] Malhotra, S., Bailey, D. G., Paine, M. F., and Watkins, P. B. (2001). Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clinical pharmacology and therapeutics* 69 (1):14–23.
- [35] Penzak, S. R., Acosta, E. P., Turner, M., Edwards, D. J., Hon, Y. Y., Desai, H. D., and Jann, M. W. (2002). Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. *Journal of clinical pharmacology* 42 (10):1165–1170.
- [36] Penzak, S. R., Jann, M. W., Cold, J. A., Hon, Y. Y., Desai, H. D., and Gurley, B. J. (2001). Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *Journal of clinical pharmacology* 41 (10):1059–1063.
- [37] Edwards, D. J., Fitzsimmons, M. E., Schuetz, E. G., YASUDA, K., Ducharme, M. P., Warbasse, L. H., Woster, P. M., Schuetz, J. D., and WATKINS, P. (1999). 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clinical pharmacology and therapeutics* 65 (3):237–244.
- [38] Suzuki, O., Matsumoto, T., Oya, M., and Katsumata, Y. (1979). Oxidation of synephrine by type A and type B monoamine oxidase. *Experientia* 35 (10):1283–1284.

- [39] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (2015). Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFS2* 13 (5).
- [40] Haller, C. A., Duan, M., Jacob, P., and Benowitz, N. (2008). Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *British journal of clinical pharmacology* 65 (6):833–840.
- [41] Seifert, J. G., Nelson, A., Devonish, J., Burke, E. R., and Stohs, S. J. (2011). Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans. *International Journal of Medical Sciences* 8 (3):192–197.
- [42] Jung, Y. P., Earnest, C. P., Koozehchian, M., Galvan, E., Dalton, R., Walker, D., Rasmussen, C., Murano, P. S., Greenwood, M., and Kreider, R. B. (2017). Effects of acute ingestion of a pre-workout dietary supplement with and without *p*-synephrine on resting energy expenditure, cognitive function and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 14:3.
- [43] Jung, Y. P., Earnest, C. P., Koozehchian, M., Cho, M., Barringer, N., Walker, D., Rasmussen, C., Greenwood, M., Murano, P. S., and Kreider, R. B. (2017). Effects of ingesting a pre-workout dietary supplement with and without synephrine for 8 weeks on training adaptations in resistance-trained males. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 14.
- [44] Kliszczewicz, B., Bechke, E., Williamson, C., Bailey, P., Hoffstetter, W., McLester, J., and McLester, C. (2018). The influence of *Citrus aurantium* and caffeine complex versus placebo on the cardiac autonomic response: a double blind crossover design. *J Int Soc Sports Nutr* 15 (1):34.
- [45] Stohs, S. and Ratamess, N. (2017). Effects of *p*-synephrine in combination with caffeine: a review. *NDS Volume* 9:87–96.
- [46] Kalman, D. S., Colker, C. M., Shi, Q., and Swain, M. A. (2000). Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current Therapeutic Research* 61 (4):199–205.
- [47] Kalman, D., Incledon, T., Gaunaurd, I., Schwartz, H., and Krieger, D. (2002). An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. *Int J Obes* 26 (10):1363–1366.
- [48] Kalman, D. S., Incledon, T., Gaunaurd, I., Schwartz, H., and Krieger, D. (2004). An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. *Int J Obes* 28 (10):1355–1356.
- [49] Zenk, J. L., Leikam, S. A., Kassen, L. J., and Kuskowski, M. A. (2005). Effect of lean system 7 on metabolic rate and body composition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 21 (2):179–185.
- [50] Sale, C., Harris, R. C., Delves, S., and Corbett, J. (2006). Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males. *International journal of obesity (2005)* 30 (5):764–773.
- [51] Hoffman, J. R., Kang, J., Ratamess, N. A., Jennings, P. F., Mangine, G., and Faigenbaum, A. D. (2006). Thermogenic Effect from Nutritionally Enriched Coffee Consumption. *J Int Soc Sports Nutr* 3 (1):1–7.
- [52] Rawson, E. S. and Persky, A. M. (2004). Regarding the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 28 (10):1353–1354.
- [53] Deshmukh, N. S., Stohs, S. J., Magar, C. C., and Kadam, S. B. (2017). *Citrus aurantium* (bitter orange) extract: Safety assessment by acute and 14-day oral toxicity studies in rats and the Ames Test for mutagenicity. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 90:318–327.
- [54] Deshmukh, N. S., Stohs, S. J., Magar, C. C., Kale, A., and Sowmya, B. (2017). Bitter orange (*Citrus aurantium* L.) extract subchronic 90-day safety study in rats. *Toxicology reports* 4:598–613.
- [55] EFSA Scientific Committee (2014). Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. *EFS2* 12 (3).
- [56] FSANZ (2015). Risk assessment of oxedrine in foods intended to promote weight loss.
- [57] National Drugs and Poisons Schedule Committee (2003). NDPSC Record of Reasons, Meeting 37, Feb 2003.
- [58] Health Canada (2011). Synephrine Octopamine Caffeine – Health Risk Assessment (HRA) Report. *Health Canada File No 172091*.
- [59] Tiesjema, B., Jeurissen, S. M. F., Wit, L. de, Mol, H., Fragki, S., and Razenberg, L. (2018). Risk assessment of synephrine. *RIVM Report 2017-0069*.

- [60] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2018). *Legislation on maximum permitted amount of synephrine in food supplements is desirable* | RIVM. Abrufbar unter: <https://www.rivm.nl/en/news/legislation-on-maximum-permitted-amount-of-synephrine-in-food-supplements-is-desirable>. Aufgerufen am: 30. August 2019.
- [61] Königreich Belgien, Föderaler öffentlicher Dienst öffentliche Gesundheit, Sicherheit der Nahrungskette und Umwelt (2017). Königlicher Erlass zur Änderung des königlichen Erlasses vom 29. August 1997 über die Herstellung von und den Handel mit Lebensmitteln, die Pflanzen oder Pflanzenpräparate enthalten oder daraus bestehen.
- [62] Schweden (2013). Synefrin i kosttillskott [Synephrine in supplements].
- [63] Gesetzesentwurf (notifiziert) 2017/276/l. *Ministerium für Gesundheit, Abteilung für Veterinärmedizin, Ernährung und Nahrungsmittelsicherheit, Generaldirektion für Sicherheit der Nahrungsmittel und Ernährung, Büro IV. Vorschriften bei der Verwendung von pflanzlichen Stoffen und Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln*. 2017.
- [64] Bundesanzeiger (1988). Nr. 209:4777–4778.
- [65] Stephensen, T. A. and Sarlay, R. (2009). Ventricular fibrillation associated with use of synephrine containing dietary supplement. *Military medicine* 174 (12):1313–1319.
- [66] Moaddeb, J., Tofade, T. S., and Bevins, M. B. (2011). Hypertensive Urgency Associated With Xenadrine EFX Use. *Journal of pharmacy practice*.
- [67] Smedema, J. P. and Müller, G. J. (2008). Coronary spasm and thrombosis in a bodybuilder using a nutritional supplement containing synephrine, octopamine, tyramine and caffeine. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 98 (5):372–373.
- [68] Thomas, J. E., Munir, J. A., McIntyre, P. Z., and Ferguson, M. A. (2009). STEMI in a 24-Year-Old Man after Use of a Synephrine-Containing Dietary Supplement: A Case Report and Review of the Literature. *Texas Heart Institute Journal* 36 (6):586–590.
- [69] Chung, H., Kwon, S. W., Kim, T. H., Yoon, J. H., Ma, D. W., Park, Y. M., and Hong, B.-K. (2013). Synephrine-containing dietary supplement precipitating apical ballooning syndrome in a young female. *The Korean journal of internal medicine* 28 (3):356–360.
- [70] Hansen, D. K., George, N. I., White, G. E., Abdel-Rahman, A., Pellicore, L. S., and Fabricant, D. (2013). Cardiovascular toxicity of *Citrus aurantium* in exercised rats. *Cardiovascular toxicology* 13 (3):208–219.