

NOTAT

Til [redacted] Kosttilskudsgruppen,
Fødevarestyrelsen

Vedr. Risikovurdering af huperzin A, som indgår i kosttilskuddet "[redacted]"

Fra [redacted] DTU Fødevareinstituttet

f

21. april 2016
j.nr. 16/04522

Baggrund

Kosttilskudsgruppen har i en e-mail fra 8. marts 2016 bedt om en produktspecifik risikovurdering af kosttilskuddet "[redacted]", især med fokus på stoffet huperzin A, som DTU Fødevareinstituttet tidligere har vurderet negativt. E-mailen er vedhæftet et analysecertifikat, hvor samtlige af kosttilskuddets ingredienser/indholdsstoffer er vist. Firmaet anbefaler en daglig dosis af huperzin A på 2 mg.

DTU Fødevareinstituttets risikovurdering af huperzin A (engelsk huperzine A)

DTU Fødevareinstituttet har tidligere foretaget en risikovurdering af huperzin A, hvor den anbefalede daglige dosis varierede fra 150 til 450 µg huperzin A. DTU har vurderet dette dosisniveau som sundhedsmæssigt betænkeligt. Fødevarestyrelsen har bedt om, at risikovurderingen fokuserer på indholdet af huperzin A. Det vil derfor alene være dette indholdsstof, DTU Fødevareinstituttet vurderer.

Generelle undersøgelser af toksiciteten

Huperzin A var ikke mutagent *in vitro* (i Ames test). Huperzin A optages let ved oral indgivelse og fordeles i kroppens væv. Akutte toksicitetsundersøgelser i forsøgsdyr har vist, at ved indgivelse gennem munden (peroral indgivelse) ligger LD₅₀ (dvs. den dosis, hvor 50% af dyrene dør efter en enkelt dosering) på 2000-4000 µg/kg legemsvægt for hunrotter og på > 4000 µg/kg for hanrotter. I hunde, som oralt fik en enkelt dosis på 10 mg/kg legemsvægt, sås kramper, savlen, tåreflåd, rystelser, nedsat funktion af lemmerne, opkastning og død. I hunde så man nedsat aktivitet, savlen og rystelser ved 500 µg/kg legemsvægt per dag. Længden af forsøget er ikke angivet. Ved 100 µg/kg legemsvægt per dag i 30 dage var der hos hunhunde øget tåreflåd (Little *et al.* 2008).

Effekter på nervesystemet

Stoffet passerer blod-hjernebarrieren. Stoffet er en potent, selektiv, reversibel inhibitor af acetylcholinesterase. Det betyder, at huperzin A hæmmer (inhiberer) enzymet acetylcholinesterase, der findes i kontaktfladerne mellem nerveceller og mellem nerveceller og muskelceller. Enzymet har betydning for den normale nedbrydning af signalstoffet acetylcholin, der findes i nervesystemet og medvirker ved impulsoverførsler mellem nerveceller eller mellem nerveceller og muskelceller. Når et kemisk stof som huperzin A hæmmer acetylcholinesterase (dvs. er en acetylcholinesteraseinhibitor) betyder det, at en større mængde acetylcholin påvirker nerven eller musklen til en kraftigere reaktion, end hvis acetylcholin blev nedbrudt af acetylcholinesterase, som det normalt sker.

I hjernen ses der maksimal hæmning af acetylcholin en time efter oral dosering i rotter. Stoffets halveringstid er 288 minutter hos mennesker (Little *et al.* 2008). Haigh *et al.* (2008) fandt en meget betydelig hæmning af den acetylcholinesterase, der findes i blodet på mellem 30-40% efter daglig indgivelse (2 gange dagligt) gennem munden af 100 µg huperzin A til raske ældre forsøgspersoner. Hæmningen var mere end 50% efter 400 µg huperzin A. Den højeste hæmning af acetylcholinesterase sås efter 1½ time. Derefter var der et gradvis fald i hæmningen, men 48 timer efter sidste dosering var der stadigvæk ca. 10% hæmning i forhold til kontrolgruppen.

Kliniske undersøgelser

I Kina er stoffet undersøgt i kliniske undersøgelser i mennesker med Alzheimers sygdom, hvor den anvendte dosis har varieret fra 50-200 µg (2 gange dagligt) i 4-8 uger (Little *et al.* 2008). Det svarer til en daglig dosering på 100-400 µg huperzin A.

Der er publiceret forskellige oversigtsartikler (review), som vurderer den behandlingsmæssige effekt af indgivelse af huperzin A til patienter med Alzheimers sygdom. I den forbindelse omtales også bivirkninger ved stoffet (Li *et al.* 2009, Zangera 2003). Det skal bemærkes, at de kliniske undersøgelser, som er udvalgt til at vurdere mulig behandlingsmæssig effekt af huperzin A i Cochrane-samarbejdet (Li *et al.* 2009), vurderes til kun at omfatte få forsøg med et begrænset antal patienter, med lav kvalitet af de anvendte metoder og med muligt publikationsbias dvs. at det er nemmere at publicere undersøgelser med et positivt behandlingsmæssigt resultat (Li *et al.* 2009).

Der er rapporteret om en række bivirkninger i de kliniske undersøgelser. I en undersøgelse blev der set bivirkninger som mild til moderat kvalme. Mild til moderat søvnløshed blev set i op til 33% af personerne, der dagligt fik 400 µg huperzin A. I en anden undersøgelse, hvor patienterne dagligt fik 400 µg huperzin A eller placebo i 8 uger havde 10% diarré, 10% appetitløshed, 10% hyperaktivitet, 8% kvalme og opkastning. Denne hyppighed af bivirkninger angives at være sammenlignelig med forekomsten i placebogruppen (Zangera *et al.* 2003). DTU Fødevareinstituttet finder det overraskende, at der skulle være så stor forekomst af den type bivirkninger i kontrolgruppen. Derudover fandt man i samme forsøg en klinisk relevant ændring i hjerterytmen, som blev langsom (bradykardi) hos holdet der fik huperzin A. Det gennemsnitlige antal hjerteslag faldt fra 72 til 47 slag per minut (Zangera 2003). Til sammenligning er det normale gennemsnitlige antal hjerteslag hos voksne 60 til 100 per minut. Bradykardi er defineret som under 60 slag per minut på en amerikansk hjemmeside (Mayo Clinic 2016). Det kan være et alvorligt problem, hvis hjertet ikke pumper tilstrækkeligt iltet blod ud i kroppen. For nogle personer forårsager bradykardi dog ikke symptomer og komplikationer (Mayo Clinic 2016). For andre giver det symptomer som træthed, åndenød, svimmelhed og sorten for øjnene og besvimelse. Langsom hjerterytme kan kræve behandling. Hvis den langsomme hjerterytme er induceret af medicin, kan man holde op med at tage medicinen (Hjerteforeningen 2016).

Konklusion

Videnskabelige undersøgelser har vist en hæmning af acetylcholinesterase i blodet på 30-40% efter daglig indgivelse gennem munden af 200 µg huperzin A til raske ældre forsøgspersoner og en 50% hæmning af acetylcholinesterase ved et indtag af 400 µg huperzin A. Et stof med potent virkning på acetylcholinesterase som huperzin A er ikke normalt forekommende i fødevarer og betragtes som

uønsket i disse. Nogle pesticider anvendt mod insekter hæmmer også acetylcholinesterase, men her har myndighederne fastsat grænseværdier for pesticidrester i fødevarer for at sikre, at befolkningen ikke med kosten indtager rester af disse pesticider i sådanne mængder, at de kan påvirke acetylcholinesterase hos mennesker. Huperzin A har i daglige doser på 200-400 µg til mennesker forårsaget kvalme, opkastning og diarré, samt reduceret antallet af hjerteslag per minut til et så lavt niveau, at det opfattes som sygeligt og kan være behandlingskrævende. Den anbefalede dosis af huperzin A i kosttilskuddet " " er 5-10 gange højere end de doser, der er blevet undersøgt i kliniske forsøg, hvor der er set skadelige effekter på mennesker. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer derfor, at en dosis på 2 mg huperzin A per dag er sundhedsmæssigt betænkelig.

Referencer

Haigh JR, Johnston SR, Peppernay A, Mattern PJ, Garcia GE, Doctor BP, Gordon RK, Aisen PS (2008) Protection of red blood cell acetylcholinesterase by oral huperzine A against *ex vivo* soman exposure: next generation prophylaxis and sequestering of acetylcholinesterase over butyrylcholinesterase. *Chem-Biol Interact* 175: 380-386.

Hjerteforeningen (hjemmesiden blev besøgt 7. april 2016)

<https://www.hjerteforeningen.dk/alt-om-dit-hjerte/hjerte-kar-sygdomme/langsom-hjerterytme/>

Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR (2009) Huperzine A for Alzheimer's disease (Review). *The Cochrane Collaboration*.

Little JT, Walsh S, Aisen PS (2008) An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 2: 209-215.

Mayo Clinic (hjemmesiden blev besøgt 7. april 2016)

<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bradycardia/basics/symptoms/con-20028373>

Zangara A (2003) The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 75: 675-686.

6

1870