

# Kosttilskudd – forundringspakke i pilleform?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Salget av kosttilskudd og naturmidler øker kraftig. En pasienthistorie gjorde oss oppmerksom på problemene med mangelfull innholdsdeklarasjon på slike midler.

**Metode.** To kosttilskudd som produsentene påstår er «naturlige» og har «slankende og energigivende effekt» ble analysert. I tillegg ble urin- og serumprøver fra forsøkspersoner som hadde inntatt tilskuddene analysert.

**Resultater.** Noe overraskende viste det seg at kosttilskuddene inneholdt legemidler. Etter inntak gav urinprøver fra forsøkspersonene positive utslag ved rusmiddeltesting. Diazepam, klonazepam, efedrin og metabolitter av disse ble påvist i serum etter inntak av kosttilskuddet Thermo X 650. Efedrin og fenylopropanolamin ble påvist etter inntak av kosttilskuddet Purple Burn.

**Fortolkning.** Bruk av kosttilskudd og naturmidler kan få alvorlige konsekvenser, for eksempel på grunn av interaksjoner ved medisinsk behandling. Det kan også gi problemer i trafikken og innen idrett. De som tar slike midler, må ha tilgang til best mulig produktinformasjon for å sikre forsvarlig og trygg bruk.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Magnhild Hendset  
Niclas Lunder  
Helge Refsum**

*helge.refsum@diakonsyk.no*  
Psykofarmakologisk avdeling  
Diakonhjemmet Sykehus  
Postboks 85 Vinderen  
0319 Oslo

**Thor Kristian Island**  
Huitfeldts gate 9  
0253 Oslo

Det er populært med kosttilskudd og slankemidler. Mange pasienter bruker slike produkter uten å informere legen. Kosttilskudd og slankemidler kan imidlertid ha kliniske effekter og virke inn på medisinsk behandling. Det er også mistanke om at noen kosttilskudd kan inneholde annet enn det som fremgår av innholdsdeklarasjonen. Tilstedeværelse av legemidler i naturmidler og kosttilskudd har vært rapportert (1, 2).

Følgende kasuistikk viser hvordan inntak av et såkalt naturlig kosttilskudd kan få betydelige konsekvenser.

*Pasienten. Kvinne, 40 år, lege. Hun var i behandling hos psykiater for depresjon (psykoterapi og mirtazapin). Kvinnen var tidligere meldt til Statens helsetilsyn på grunn av rusmiddelbruk, og avla jevnlig urinprøve for kontroll. Rusmiddeltestingene hadde vært negative i et år. I februar 2004 ble det ved immunologisk screening påvist benzodiazepiner og amfetamin i urinen. Etter ny analyse ble det påvist demetyldiazepam, oxazepam og temazepam, hvilket tydet på inntak av diazepam. Det ble også påvist 7-aminoklonazepam, som kan indikere inntak av klonazepam. Bekreftelsesanalyse for amfetamin var negativ. Pasienten stilte seg helt uforstående til funnene og bedyret at hun ikke hadde inntatt slike stoffer. I ny urinprøve en måned senere var det fortsatt benzodiazepiner. Funnene var av en slik art at man vurderte å informere tilsynsmyndighetene. Pasienten holdt fortsatt fast ved at hun ikke hadde tatt slike medikamenter som urinfunnene tilsa. Hun fortalte imidlertid at hun hadde begynt å ta et kosttilskudd, noen slankepiller, på grunn av vektøkning i forbindelse med mirtazapinbehandlingen. Kapslene, som hun hadde fått anbefalt av en venninne, het Thermo X 650, og de var kjøpt i en helsekostbutikk. Ifølge innholdsdeklarasjonen inneholdt kapslene «citrus aurantium, guarana, acetyl-L-karnitin, guggul steron, white willow bark». Pasienten hadde gjort søk på Internett for å forsikre seg om at kapslene ikke inneholdt noe som kunne skape problemer for henne i forhold til tilsynssaken. Kapslene var ifølge pasienten svært effektive. Hun gikk ned i vekt, og hun følte seg også mer tilfreds.*

Spesiallaboratorium ble kontaktet for å avklare hvorvidt kosttilskuddet inneholdt stoffer som kunne forklare det kliniske bildet og resultatet av urinanalysene.

## Materiale og metode

Siden urinprøven til vår pasient gav positivt utslag på benzodiazepiner og amfetamin, men bekreftelsesanalysen på amfetamin var negativ, mistenkte vi at kosttilskuddet inneholdt benzodiazepiner og efedrin. Vi undersøkte derfor innhold av benzodiazepiner og efedrin med en kromatografisk metode. I tillegg ble det gjort et forsøk over tre dager med seks friske frivillige. Tre personer tok to kapsler av kosttilskuddet Thermo X 650 (Euromedic sportsline, USA) daglig. Dette var ifølge etiketten på pilleglasset anbefalt dosering for vektreduksjon.

Da det ble påvist diazepam og klonazepam i kosttilskuddet, tok tre andre personer kliniske doser av diazepam (5 mg) og klonazepam (0,5 mg) daglig. Det ble tatt serumprøver og urinprøver før, under og etter forsøket. Urinprøvene ble testet med immunologisk metode. Serumprøvene ble kvantitativt bestemt ved hjelp av væskrokromatografi kombinert med massespektrometri (LC-MS/MS). Kvantifiseringsgrense for både diazepam og klonazepam var 1 nmol/l. Ytterligere et kosttilskudd, Purple Burn (Unitech laboratories, Beek, Nederland), ble analysert med henblikk på benzodiazepiner og efedrin. Tre personer tok dette kosttilskuddet, og det ble tatt serumprøver tilsvarende forsøket med Thermo X 650.

## Resultater

Alle urinprøvene som ble tatt av de seks forsøkspersonene før forsøket startet, var negative ved rusmiddeltesting med immunologisk metode. Inntak av kosttilskudd gav imidlertid positivt utslag på amfetamin, men bekreftelsesanalysen var negativ. En av dem som tok kosttilskudd, fikk også positivt utslag på benzodiazepiner dagen etter siste dose. Kontrollgruppen, som tok benzodiazepiner, testet alle negativt for amfetamin og positivt for benzodiazepiner. Av praktiske

## ! Hovedbudskap

- Bruk av kosttilskudd og naturmidler kan få alvorlige konsekvenser
- Kosttilskudd og naturmidler kan inneholde stoffer som ikke finnes i innholdsdeklarasjonen
- De som tar slike midler, må sikres forsvarlig og trygg bruk

hensyn ble prøvene tatt tre timer etter inntak av kosttilskudd og benzodiazepiner.

Ingen av serumprøvene som ble tatt før forsøket startet inneholdt diazepam, klonazepam eller efedrin. Etter inntak av kosttilskuddet Thermo X 650 ble det påvist diazepam, klonazepam og metabolitter av disse i serum. Diazepamkonsentrasjonen var lav og lå på rundt 20 nmol/l (henholdsvis 17 nmol/l, 23 nmol/l og 25 nmol/l) hos dem som fikk kosttilskuddet. Til sammenlikning lå serumkonsentrasjonen hos dem som tok 5 mg diazepam på rundt 280 nmol/l (henholdsvis 239 nmol/l, 284 nmol/l og 330 nmol/l). Serumkonsentrasjonen av klonazepam var imidlertid høyere hos dem som tok to kapsler av kosttilskuddet enn hos dem som tok 0,5 mg klonazepam daglig (fig 1).

Det ble dessuten påvist efedrin hos de personene som tok kosttilskudd. Etter inntak av to kapsler Thermo X 650 ble den påviste efedrinksentrasjonen i serum beregnet til å tilsvare inntak av ca. 25 mg efedrin (3). Dette er en forholdsvis lav dose sammenliknet med efedrindoseringen ved godkjente indiksjoner. Efedrinksentrasjonen i serum var høyere hos forsøkspersonene etter inntak av Purple Burn enn etter inntak av Thermo X 650. I kosttilskuddet Purple Burn ble det i tillegg til efedrin påvist fenylpropanolamin.

## Diskusjon

Kosttilskuddene Thermo X 650 og Purple Burn inneholder legemidler – og dette er ikke deklartert. Ifølge forskrift om legemiddelklassifisering er alle stoffer/substanser som er oppført i legemiddellisten klassifisert som legemidler. Dette gjelder diazepam, klonazepam, efedrin og fenylpropanolamin. Dessuten er diazepam og klonazepam klassifisert i reseptgruppe B.

Å finne efedrin i et kosttilskudd er ikke helt uventet. Søk etter kosttilskudd og slankepiller på Internett gav mange treff på ulike preparater som inneholder «ma huang». Dette er det kinesiske navnet på Ephedra sinica. Efedrin kan utvinnes fra denne planten, men blir i dag vanligvis fremstilt syntetisk (4). Et søk i RELIS' database viste at det tidligere er blitt stilt spørsmål om innholdstoffene i Thermo X 650 og eventuelt innhold av sentralstimulerende stoffer (5). Bakgrunnen for å tilsette efedrin i slankepreparater er at stoffet potenserer frisettingen av adrenalin og noradrenalin. Dette påvirker metabolismen av karbohydrater, proteiner og lipider og gir en appetittreduserende effekt. Vår pasient og hennes bekjente rapporterte om vektreduksjon etter bruk av kosttilskuddet. Studier har vist at indirekte sympatomimetika kan være effektive ved vektreduksjon, særlig i kombinasjon med metylxantiner, som finnes i koffein (guarana) (6–8). Kombinasjonen efedrin og koffein frarådes imidlertid i akademisk medisin på grunn av tilfeller med alvorlige kardiovaskulære hendelser (9).

Benzodiazepiner i kosttilskudd er mer oppsiktsvekkende. Dette er syntetiske stoffer som muligens er blitt tilsatt for å dempe uønskede

effekter av efedrin og øke følelsen av velvære – eventuelt for å øke avhengigheten av produktet. Vår pasient følte seg mer tilfreds, i tillegg var hun fornøyd med vektreduksjonen. Diazepamkonsentrasjonen som oppnås etter gjentatt dosering er avhengig av pasientens evne til å absorbere, distribuere, metabolisere og eliminere legemidlet. Den påviste serumkonsentrasjonen hos forsøkspersonene etter tre dager med inntak av to kapsler Thermo X 650 daglig tilsvarer erfaringsmessig en døgndose på tilnærmet 0,5 mg diazepam. Klonazepamkonsentrasjonen var høyere etter inntak av to kapsler kosttilskudd enn ved inntak av en klinisk dose på 0,5 mg klonazepam! Anslagsvis inneholder en kapsel av kosttilskuddet bortimot 0,5 mg klonazepam. Bruk av benzodiazepiner er farlig i trafikken (10), mange er bevisst på at man ikke skal kjøre bil etter inntak. Kosttilskudd får trolig ikke varsellampene til å blinke.

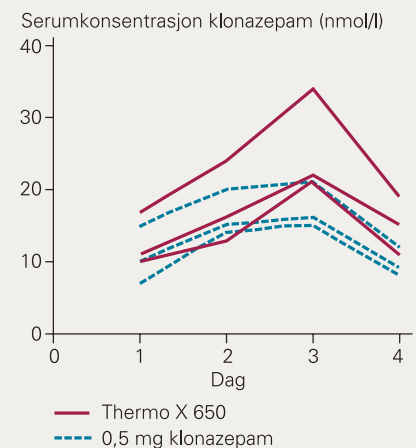
Ukjente substanser i kosttilskudd kan også medføre fare for interaksjoner med legemidler og med alkohol. Inntak av efedrin ved samtidig bruk av adrenergika eller teofyllinderivater vil for eksempel kunne føre til økt effekt av efedrin. Alkohol potenserer effekten av benzodiazepiner. Benzodiazepiner potenserer effekten av antipsykotika, anxiolytika, analgetika og antidepressiver. Hvilke stoffer kosttilskudd og naturpreparater inneholder, er vanskelig eller umulig å vite for den enkelte lege. Dette understreker viktigheten av å få informasjon om pasientene bruker slike preparater. Dermed er det mulig ta i betraktning at disse kan inneholde stoffer som kan påvirke pasienten og/eller interagere med legemidler pasienten tar. Vår undersøkelse viser hvor viktig det er å bekrefte positive resultater fra en immunologisk screeninganalyse med en mer spesifikk undersøkelse før tiltak settes i verk. Til bekreftelsesanalyser benyttes kromatografiske metoder hvor det er mulig å skille hovedsubstans, metabolitter og beslektede stoffer.

Ifølge informasjonen på pilleglasset har Thermo X 650 farmasøytisk kvalitet og er den mest potente, naturlige fettforbrenneren med energigivende effekt som finnes. Dette er påstander produsenten markedsfører sitt produkt med. Vi savner obligatorisk registrering av alle naturmidler – et åpent register som beskriver virkestoffer, renhetsgrad og hvilke påstander som er knyttet til produktet, i tillegg til dokumentasjon om kvalitet og effekt. Legeforeningen har støttet forslaget fra utvalget som har vurdert hvilke påstander knyttet til legemiddelliknende produkter som kan eller vil føre til at produktet blir et legemiddel (11).

## Konklusjon

De som bruker kosttilskudd og naturmidler, må få best mulig produktinformasjon for å sikre forsvarlig og trygg bruk. Det trengs opprydning og oppfølging av en bransje i kraftig vekst. Det er behov for et effektivt

Figur 1



Serumkonsentrasjonen av klonazepam hos de seks forsøkspersonene tre timer etter inntak samt 24 timer etter inntak tredje dag. Røde linjer viser serumkonsentrasjonen hos de tre forsøkspersonene som tok to kapsler av kosttilskuddet Thermo X 650. Blå stiplede linjer viser serumkonsentrasjonen hos de tre personene som tok klinisk dose (0,5 mg) klonazepam

overvåkings- og kontrollsystem som er uavhengig av kommersielle interesser. Ikke-deklarete innholdsstoffer kan medføre alvorlige konsekvenser.

## Litteratur

- www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/phuchee.html (22.11.2004).
- Parker D, Martinez C, Stanley C et al. The analysis of methyl salicylate and salicylic acid from Chinese herbal medicine ingestion. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 214–6.
- Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 6: 421–32.
- Samuelsson G. *Drugs of natural origin*. Stockholm: Apotekarsocieteten, 1999.
- www.arnett.no/relisweb/Utredning\_Ekstern.ASP?Relis=5&S=601 (22.11.2004).
- Astrup A, Toubro S, Cannon S et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 759–67.
- Tendera D. Effects of ephedrine and theophylline on weight loss, resting energy expenditure and lipoprotein lipase activity in obese and overfed rats. *Int J Obes* 1993; 17: 343–7.
- Colker CM, Kalman DS, Torina GC et al. Effects of Citrus aurantium extract, caffeine and St. John's wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999; 60: 145–53.
- Haller CA, Jacob P, Benowitz NL. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 259–73.
- Mørland J. Driving under the influence of non-alcohol drugs. *Forensic Sci Rev* 2000; 20: 79–105.
- Johannessen LB. Påstander om effekt må være dokumentert. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 9: 124.