

25. januar 2023

Deres ref: FVST J. Nr. 2022-29-7100-00715

DTU DOCX: 23/10008

Risikovurdering af palmitoylethanolamid (PEA) som tilsætning til et kosttilskud

Forespørgsel

Fødevarestyrelsen, Kemi og Fødevarekvalitet, har anmodet DTU Fødevareinstituttet om at foretage en risikovurdering af tilsætningen af palmitoylethanolamid (PEA) til et kosttilskud (600 mg per anbefalet daglig dosis). DTU Fødevareinstituttet bedes også om at forholde sig til den af virksomheden frivilligt indsendte dokumentation. Det er en gebyrbelagt anmeldelse i henhold til bekendtgørelse nr. 634 af 17. maj 2022 om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer.

Konklusion

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at der ikke siden seneste risikovurdering af PEA, foretaget af DTU Fødevareinstituttet i efteråret 2018, er fremkommet nye relevante data, som ændrer på risikovurderingen af PEA som tilsætning til kosttilskud. En risiko ved indtag af 600 mg PEA per dag som kosttilskud kan ikke udelukkes.

Baggrund

DTU Fødevareinstituttet har modtaget følgende dokumenter fra virksomheden:

Virksomhedens bilag 1 indeholder:

Anbefaling og kommentarer til artikel 1-7 fra Speciallæge Birthe Thing Oggesen.

GRAS (General Recognized As Safe)-dokument fra 2019.

Artikel 1: L Papetti, G Sforza, G Tullo, PA di Loro, R Moavero, F Ursitti, MAN Ferilli, S Tarantino, F Vigeveno, M Valeriani. 2020. Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study. Pain Research and Management. Article ID 3938640, 7 pages.



Artikel 2: E Steels, R Venkatesh, E Steels, G Vitetta, L Vitetta. 2019. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*, 27:475-485.

Artikel 3: M Ghazizadeh-Hashemi, A Ghajar, MR Shalbfana, F Ghazizadeh-Hashemia, M Afarideh, F Malekpour, Ali Ghaleiha, ME Ardebilia, S Akhondzadeh. 2018. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 232. 127-133.

Virksomhedens bilag 2 indeholder:

Artikel 4: D Chirchiglia, E Cione, MC Caroleo, M Wang, GD Mizio, N Faedda, T Giacolini, S Siviglia, V Guidetti, L Gallelli. 2018. Effects of Add-On Ultramicronized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology*. Vol 9, Article 674.

Artikel 5: M Takizawa, T Hatta, H Iitsuka, M Katashima, Y Sato, K Kuroishi, H Nagashima. 2020. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ASP3652, a Reversible Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor, in Healthy, Nonelderly, Japanese Men and Elderly, Japanese Men and Women: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single and Multiple Oral Dose, Phase I Study. *Clinical Therapeutics/Volume 42, Number 5*.

Artikel 6: M Zaissa, J Uhlig, M-O Zahn, T Deckerd, HC Lehmann, J Harde, C Hogrefe, C Vannier, N Marschner. 2021. Improving Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Breast or Colon Cancer after End of (Neo)adjuvant Therapy: Results from the Observational Study STEFANO. *Oncol Res Treat* 2021;44: 613-621.

Artikel 7: SR Andresen J Bing, RM Hansen, F Biering-Sørensen, IL Johannesen, EM Hagen, ASC Rice, JF Nielsen, FW Bach, NB Finnerup. 2016. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 157, 9: 2097-2103.

Virksomhedens bilag 3 indeholder:

Artikel A: P Clayton, M Hill, N Bogoda, S Subah, R Venkatesh. 2021. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 5305.



Artikel B: GD Volta, P Zavarize, GFK Ngonga, D Carli. 2016. Ultramicronized Palmitoylethanolamide Reduces Frequency and Pain Intensity in Migraine: A Pilot Study. J Neurol Brain Dis 3(1): 13-17.

Vurdering

Artikel 1-7 samt A og B er gennemgået og beskrevet i tabel 1.

Tabel 1. Beskrivelse af artiklerne 1-7 samt A og B

#	Reference	Population	Antal (n)	Alder og køn (M/K)	Dosis (per dag)	Periode	Bivirkninger som beskrevet i studierne	Bemærkninger
1	Papetti <i>et al.</i> , 2020	Patienter med migræne	n=61	5,4-17,6 år (26,1% M)	600 mg um-PEA	3 mdr.	En patient rapporterede kvalme (og "floating").	Ingen kontrolgruppe. Sikkerhed vurderet via overvågning af bivirkninger.
2	Steels <i>et al.</i> , 2019	Patienter med osteoarthritis i ét eller begge knæ	300 mg: n=35 600 mg: n=35	38-76 år (M/K)	300 mg eller 600 mg PEA	8 uger	Ingen alvorlige (ikke defineret) skadelige effekter blev rapporteret.	Dobbeltblindet randomiseret placebo-kontrolleret studie. Klinisk kemi og hæmatologi parametre målt.
3	Ghazizadeh-Hashemi <i>et al.</i> , 2018	Patienter med depression	n=27	18-50 år, gennemsnit: 35,37±7,07 år (30% K)	600 mg PEA + citalopram	6 uger	Hyppigheden af de observerede bivirkninger var sammenlignelige på tværs af interventionsgrupperne.	Dobbeltblindet randomiseret placebo-kontrolleret studie. Sikkerhed vurderet via overvågning af bivirkninger.
4	Chirchiglia <i>et al.</i> , 2018	Migrænepatienter med aura	n=20	19-61 år (40% M)	1200 mg um-PEA	90 dage	Forekomsten af bivirkninger relateret til lægemiddeladministration blev udelukket på baggrund af kliniske undersøgelser og laboratorieundersøgelser.	Sikkerhed vurderet via overvågning af bivirkninger. Ingen beskrivelse af de nævnte undersøgelser.

#	Reference	Population	Antal (n)	Alder og køn (M/K)	Dosis (per dag)	Periode	Bivirkninger som beskrevet i studierne	Bemærkninger
5	Takizawa <i>et al.</i> , 2020							Studiedeltagerne har ikke fået PEA men ASP3652 (en inhibitor af den hydrolase, der bl.a. nedbryder PEA). Koncentrationen af PEA i plasma stiger i løbet af behandlingen, men studiet kan ikke bruges i en risikovurdering af PEA.
6	Zaiss <i>et al.</i> , 2021	Cancerpatienter (bryst- og coloncancer)	n1=75 n2=71	n1: 61 (37,9-86) år (97,3% K) n2: 61,4 (28,2-79,3) år (45,1 % K)	To tabletter af OnLife® - der består af PEA og andre fedtsyrer	3 mdr.	Ud af de 24 patienter, der for tidligt op-hørte med OnLife®-behandling, gjorde kun 9 det på grund af intolerance (gastro-intestinal intolerance, overfølsomhed over for produktet, lugt og smag intolerance).	Observationsstudie. Ingen kontrol-gruppe. Ikke nogen information om dosis af PEA. Sikkerhed vurderet via overvågning af bivirkninger.
7	Andresen <i>et al.</i> , 2016	Patienter med smerter pga. skader på rygsøjlen	n=68	56,3 (SD=11,6) år (26% K)	600 mg um-PEA (Normast®)	12 uger	Kun en patient faldt fra pga. skadelige effekter, der ikke var relaterede til behandlingen med um-PEA.	Dobbeltblindet randomiseret placebo-kontrolleret studie. Sikkerhed vurderet via spørgeskema.

#	Reference	Population	Antal (n)	Alder og køn (M/K)	Dosis (per dag)	Periode	Bivirkninger som beskrevet i studierne	Bemærkninger
A	Clayton <i>et al.</i> , 2021							Review om gavnlige effekter af PEA. Bidrager ikke med nyt i forhold til en risikovurdering af PEA.
B	Dalla Volta <i>et al.</i> , 2016	Migrænepatienter (uden aura)	n=49	37,6±16,2 (18-75) år (12 M, 37 K)	1200 mg um-PEA (Normast®)	3 mdr.	Ingen alvorlige skadelige effekter blev rapporteret. En patient faldt fra efter 1 måned pga. forværring af sygdommen. De forværrede symptomer forsvandt efter behandlingen med um-PEA stoppede.	Ingen kontrolgruppe. Sikkerhed vurderet via overvågning af bivirkninger.

Forkortelser: M: mænd, K: kvinder, um-PEA: ultramikroniseret-PEA, n: antal

Gældende for alle studier beskrevet i tabel 1 er, at det er studier, der har til formål at undersøge den terapeutiske virkning af PEA på grupper af patienter dvs., hvorvidt PEA kan afhjælpe sygdomssymptomer, hovedsagligt i form af smerter. Information om bivirkninger stammer generelt fra subjektive oplevelser i form af overvågning og spørgeskemaer. Disse kliniske studier er således ikke designet til at undersøge mulige toksiske effekter på raske personer og kan ikke stå alene i en risikovurdering af et kosttilskud.

Virksomhedens bilag 1 indeholder også et dokument om GRAS (Generel Recognized As Safe) i USA fra 2019. I dette vurderes en daglig dosis på 1200 mg PEA tilsat kosttilskud til at være sikkert for personer over 20 år. Vurderingen er foretaget ud fra en række patientstudier, lignende dem beskrevet i tabel 1, samt dyreforsøg, hvor der kun henvises til Nestmann (2017). Både *in vivo* og *in vitro* studierne inkluderet i Nestmann (2017) er tidligere blevet vurderet af DTU Fødevareinstituttet (Fødevarestyrelsens j.nr.: 2018-29-7100-00439 notat fra DTU Fødevareinstituttet fra d. 17. august 2018) hvorfra denne vurdering af 90-dages studiet stammer: *[Subkronisk toksicitet] Undersøgt i et 90-dages studie i rotter doseret via mavesonde med 0, 250, 500 eller 1000 mg mikroPEA pr kg legemsvægt pr dag. Studiet er udført i overensstemmelse med OECD test guideline nr. 408 (1998). Doserne er udvalgt efter dose-ranging forsøg udført i overensstemmelse med OECD test guideline nr. 407 (2008), hvor der blev givet 0, 100, 300 eller 1000 mg/kg legemsvægt pr dag. Der blev ifølge Nestmann (2017) ikke observeret skadelige effekter som resultat af behandlingen, hverken i dose-ranging forsøget eller 90-dages studiet, og det konkluderes at et No Observed Effect Level (NOEL) for mikroPEA er 1000 mg/kg legemsvægt pr dag, dvs. den højeste dosis i testen.*

DTU Fødevareinstituttet er enig i konklusionen i Nestmann (2017). Når et dyrestudie indgår i risikovurderingen af et kemisk stof, anvendes en sikkerhedsfaktor for at tage højde for variationen mellem dyr og mennesker (faktor 10), variationen mellem mennesker (faktor 10) og i dette konkrete tilfælde for at korrigere for at studiet er subkronisk (faktor 2). Dvs. i dette tilfælde bliver sikkerhedsfaktoren 200 ($10 \cdot 10 \cdot 2$). En Margin of Safety (MoS) beregnes derefter ud fra den fastsatte NOEL og det anbefalede daglige indtag af PEA. Virksomheden oplyser det anbefalede daglige indtag til at være 1200 mg, svarende til 17 mg/kg legemsvægt pr dag for en voksen på 70 kg. MoS beregnes som NOEL (1000 mg/kg legemsvægt pr dag) divideret med eksponeringen (17 mg/kg legemsvægt pr dag) og er lig med 59. For at eksponeringen kan anses for at være uden risiko skal MoS være større end sikkerhedsfaktoren på 200. Den maksimale mængde PEA, der ikke medfører en sikkerhedsfaktor på mindre end 200 vil, baseret på det pågældende 90-dages studie, være 5 mg/kg legemsvægt pr dag. Dette svarer til 350 mg pr daglig dosis for en voksen på 70 kg.



Den pågældende NOEL på 1000 mg/kg legemsvægt pr dag er som nævnt baseret på den højeste dosis testet i 90-dages studiet og denne gav ikke anledning til nogen effekt, dvs. det er ikke en toksikologisk effekt, der ligger til grund for NOEL. Det er på dette datagrundlag ikke muligt at vurdere om en større dosis ville give samme resultat eller resultere i toksikologiske effekter. Ifølge OECD test guideline nr. 408 (1998 og 2018) anbefales det at teste en større dosis end 1000 mg/kg legemsvægt pr dag, hvis dette niveau har vist sig at ikke at resultere i toksiske effekter (som set ved dose-ranging forsøget) og hvis den forventede humane eksponering er stor, som i tilfældet med PEA.

DTU Fødevareinstituttet har tidligere gjort opmærksom på, at PEA er en PPAR α -agonist, dvs. kan aktivere PPAR α (FVST J. nr. 2018-29-7100-00439 notat fra DTU Fødevareinstituttet fra 26. oktober 2018): Som beskrevet i Skaper 2017, vedlagt pågældende ansøgning, påvirker PEA direkte transkriptionsfaktoren PPAR α og indirekte receptoren TRPV1. Både PPAR α og TRPV1 er involveret i en lang række nødvendige fysiologiske processer. Aktiveringen af PPAR α under fosterudviklingen er dog blevet associeret med nedsat fertilitet hos mænd. Dette er beskrevet i en Adverse Outcome Pathway (AOP), der beskriver de sandsynlige mekanismer bag denne association, dog uden at angive graden af aktivering af PPAR α , der kræves for at udløse denne effekt (<https://aopwiki.org/aops/18>). DTU Fødevareinstituttet kan på det foreliggende materiale ikke vurdere hvorvidt PEA, ved de foreslåede doser, ville kunne bidrage til nedsat fertilitet hos mænd eksponeret under fosterudviklingen.

For at undersøge hvorvidt der sidenhen er publiceret toksikologiske studier med PEA, der ville kunne afklare, om fertiliteten er påvirket i afkom af eksponerede hunrotter, er der foretaget en litteratursøgning i to databaser omhandlende videnskabelig litteratur Web of Science og PubMed. Resultatet af litteratursøgningen er beskrevet i tabel 2.

Tabel 2. Litteratursøgning

Dato	Database	Søgetermer	Antal hits
130123	Web of Science	(ALL=(Palmitoylethanolamide)) AND ALL=(adverse OR "side effect" OR poisoning OR intox* OR tox*)	167
130123	PubMed	(Palmitoylethanolamide) AND (adverse OR "side effect" OR poisoning OR intox* OR toxi*)	198

Der blev ikke identificeret toksikologiske studier omhandlende fertilitet i afkom efter dosering med PEA. Den eneste relevante toksikologiske artikel fundet via litteratursøgningen er et toksikologisk prænatalt udviklingsstudie af Deshmukh *et al.*, 2021, udført ifølge OECD guideline Nr. 414. Her ses der ingen skadelige effekter i udviklingen af fostre fra rotter doseret med op til 1000 mg/kg legemsvægt fra



dag 0 til 19 af drægtighedsperioden. Desværre bliver afkommets fertilitet ikke undersøgt i denne type forsøg. Da der er givet samme dosis som i Nestmann (2017), og studiet ikke omhandler fertilitet, ændrer dette studie ikke på den samlede risikovurdering.

Som før beskrevet i FVST J. nr. 2018-29-7100-00439 notat fra DTU Fødevareinstituttet fra 25. september, 2018, er PEA en endogen metabolit, med en fysiologisk effekt, og forekommer i en række fødevarer. Der er dog meget stor forskel på mængden af PEA i fødevarer og mængden af PEA i det ansøgte kosttilskud. På baggrund af data fra Petrosino & Di Marzo (2017) kan det beregnes, at for at opnå et indtag af PEA fra almindelige fødevarer, svarende til mængden fra det pågældende kosttilskud (600 mg PEA), skal der spises 6.000 kg tomater, 3.000 kg majs, 90 kg sojabønner eller 161 kg peanuts.

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at der siden sidste vurdering i 2018 ikke er fremkommet nye relevante data, som ændrer på risikovurderingen af PEA som tilsætning til kosttilskud. En risiko kan ikke udelukkes ved dagligt indtag over 350 mg PEA for en voksen på 70 kg (svarende til 5 mg/kg legemsvægt).

Benyttet litteratur

<https://aopwiki.org/aops/18>. AOP-Wiki er en del af en OECD-sponsoreret AOP vidensdatabase og giver muligheden for at kortlægge AOP'er via information fra videnskabelig litteratur. Hjemmesiden besøgt d. 24/1, 2023.

Deshmukh NS, Gumaste S, Subah S, Bogoda NO. 2021. Palmitoylethanolamide: Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats. *International Journal of Toxicology*, Vol. 40(2) 161-170.

Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Science & Nutrition* 2017; 5(2): 292-309.

Petrosino S & Di Marzo V. The Pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *British Journal of Pharmacology* 2017, 174, 1349-1365.

Skaper SD. 2017. Mast Cells and Glia as Targets for the Anandamide Congener Palmitoylethanolamide: an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Signaling Molecule. *Endocannabinoids and Lipid Mediators in Brain Functions*, M. Melis (ed.), Springer International Publishing AG.