

Sköldkörtelhormoner i preparat som inte är godkända läkemedel

Rapport från Läkemedelsverket

Dnr: 6.10.1-2016-049965

Datum: 2018-03-12

Citera gärna Läkemedelsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket, 03, 2018
Diarienummer: 6.10.1-2016-049965
Postadress: Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42, Uppsala
Telefon: 018-17 46 00
www.lakemedelsverket.se

Sammanfattning/ Summary in English

Hypotyreos är en sjukdom som beror på brist på sköldkörtelhormon och som kan ge allvarliga symtom som kräver läkarvård. Läkemedelsverket har fått information om att preparat med innehåll av sköldkörtel egenmedicineras. Med anledning av det har Läkemedelsverkets laboratorium analyserat produkter som säljs som ”kosttillskott” på svenska marknaden eller som köpts via utländska webbplatser. Resultaten visade att produkter med ett deklarerat innehåll av sköldkörtel som inte är godkända läkemedel kan innehålla sköldkörtelhormoner i nivåer som kan påverka kroppen. Eftersom produkterna inte är godkända som läkemedel så är innehållet oförutsägbart. I en produkt hittades inga hormoner alls. Egenvårdsbehandling med sköldkörtelhormon är förenad med onödiga risker och rekommenderas inte. Medicinering utan rätt kontroll och med okontrollerade preparat kan leda till antingen för höga eller för låga nivåer av sköldkörtelhormon som kan leda till allvarliga symtom.

Hypothyreosis is a condition characterized by a deficiency of thyroid hormones. The condition can cause serious symptoms and need of hospital care. The Medical Products Agency has received information that products containing bovine or porcine thyroid gland are being used for self-medicating, even though the products are not licensed as medicines. Therefore, the Medical Products Agency Laboratory has analyzed products containing thyroid gland sold as food supplement on the Swedish market or sold from websites based outside Sweden. The results show that products with a declared content of thyroid gland might contain thyroid hormones in amounts that could have clinical effects. Since the products are not licensed as medicines the content is unpredictable. In one of the products analyzed, no thyroid hormones at all were detected. Self-medication with thyroid hormones is associated with unnecessary risks and not recommended. Medicating without the proper controls and with substandard medicines could lead to levels of thyroid hormones either higher or lower than optimal, both of which could cause serious symptoms.

Innehållsförteckning

Sammanfattning/ Summary in English.....	3
1. Bakgrund.....	5
1.1. Sköldkörtelns funktion och behandling av hypotyreoos.....	5
1.2. Sköldkörtelhormon framställt från djur.....	5
1.3. Preparat för ”thyroid support”.....	6
1.4. Egenmedicinering med sköldkörtelpreparat.....	6
2. Målsättningar.....	6
3. Provurval och anskaffning av prover.....	7
3.1. Produkter med deklarerat innehåll av sköldkörtel privatimporterade till Sverige.....	7
3.2. Produkter (som inte är godkända läkemedel) inköpta från svenska marknaden.....	7
3.3. Referensprodukter.....	7
4. Genomförande av laboratorieanalyser.....	7
5. Resultat av laboratorieanalyser.....	8
6. Tillsynsåtgärder.....	9
7. Diskussion.....	10
8. Slutsatser.....	10

1. Bakgrund

1.1. Sköldkörtelns funktion och behandling av hypotyreos

Sköldkörtelns viktigaste funktion är att styra ämnesomsättningen i kroppen. Det sker genom att sköldkörteln bildar hormon som kallas tyroxin (T4), och liotyronin (T3). Sköldkörtelns funktion styrs i sin tur av det tyreoidestimulerande hormonet (TSH) som bildas i hypofysen. Om sköldkörteln producerar för lite hormon så kan man få hypotyreos. Den vanligaste orsaken är kronisk sköldkörtelinflammation. Det krävs oftast livslång behandling med läkemedel mot hypotyreos.

Exempel på symtom vid hypotyreos är trötthet eller mindre ork, koncentrationssvårigheter och frusenhet. Man kan även få torr hud och torrt hår, förstoppning, viktökning, minnessvårigheter och ont i leder och muskler. Hypotyreos kan ibland medföra att sköldkörteln förstoras, så kallad struma.

Diagnosen hypotyreos ställs med hjälp av blodprov där halterna av T4 och TSH undersöks. Låg nivå av T4 tillsammans med hög nivå av TSH är typiskt för hypotyreos. Sjukdomen förekommer i alla åldrar och är vanligast hos kvinnor. Förekomsten ökar med stigande ålder och förekommer hos i storleksordningen fem procent av alla kvinnor över 70 år i Sverige.

Hypotyreos behandlas genom att man ger syntetiskt framställt levotyroxin (T4)¹. Målet med behandlingen är att patienten ska må bra, vara symtomfri och ha normaliserade hormonvärden. Eftersom kroppen själv omvandlar T4 till T3 så går det oftast bra att enbart behandla med T4. Cirka 450 000 personer i Sverige behandlas med syntetiskt framställt T4. Syntetiskt T3 används i liten utsträckning. T3 är mer svår doserat än T4, bland annat på grund av att T3 bryts ner ganska fort av kroppen. En del patienter mår dock inte bra trots behandling med levotyroxin. I enstaka fall provas därför ibland tillägg av T3.

Hypotyreos är oftast en livslång sjukdom som kräver läkarvård. Försök till egenvårdsbehandling av en diagnostiserad eller odiagnostiserad hypotyreos rekommenderas inte. Både för mycket och för lite sköldkörtelhormon kan orsaka allvarliga symtom.

1.2. Sköldkörtelhormon framställt från djur

Innan sköldkörtelhormon kunde framställas syntetiskt så behandlades hypotyreos med torkad sköldkörtel från djur, t.ex. svin. I Sverige fanns det flera sköldkörtelpreparat godkända som läkemedel när den första syntetiska T4-produkten godkändes 1954. Dessa produkter har dock successivt försvunnit från marknaden och den sista produkten avregistrerades 1990.

Kombinationspreparat med T4 och T3 i form av torkad svinsköldkörtel, kan numera endast fås genom licens² i Sverige. Dessa preparat är då godkända som läkemedel i andra länder.

¹ Läkemedelsboken, Tyreoidesjukdomar.

² Ett läkemedel får säljas först sedan det godkänts för försäljning av Läkemedelsverket. Ett undantag från denna grundläggande regel är licens. Licens är ett tillstånd till apotek att sälja ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige, och kan beviljas för att tillgodose särskilda medicinska behov. Licensläkemedel är ett komplement till godkända läkemedel och kan användas först sedan godkända läkemedel prövats och inte fungerat, eller när godkända läkemedel av medicinska skäl inte bör användas.

1.3. Preparat för ”thyroid support”

På den svenska marknaden finns preparat att köpa som på olika sätt uppges stödja sköldkörtelns funktion. Dessa har ett deklarerat innehåll av exempelvis vitaminer, mineraler (ofta jod), aminosyror och växter.

Produkter för ”thyroid support” har tidigare visat sig innehålla T3 och T4 utan att detta hade deklarerats på förpackningen³.

1.4. Egenmedicinering med sköldkörtelpreparat

Läkemedelsverket har, via olika kanaler, fått information om att sköldkörtelprodukter egenmedicineras:

- I de licensmotiveringar som kommer till Läkemedelsverket framgår att patienten ibland har provat preparat med torkad sköldkörtel utan läkares förskrivning.
- Av diskussioner i sociala medier som Läkemedelsverket tagit del av med anledning av detta projekt, framgår att personer av olika skäl egenmedicinerar med sköldkörtelpreparat.
- På svenska marknaden finns kosttillskott med ett deklarerat innehåll av sköldkörtel.
- Tullverket upptäcker då och då sändningar med sköldkörtelhormoner och extrakt. Eftersom det inte är tillåtet att privatimportera läkemedel per post från länder utanför EU, beslagtogs dessa försändelser.

Syftet med egenmedicinering med sköldkörtelhormon kan vara att egenvårda en diagnostiserad eller odiagnostiserad hypotyreoos. Substanserna kan också konsumeras av personer som önskar att gå ner i vikt, t ex missbrukare av anabola steroider⁴.

2. Målsättningar

Med anledning av ovanstående bakgrund beslutade Läkemedelsverket i sin verksamhetsplanering för år 2017 att utreda och undersöka användningen av sköldkörtelpreparat som saknar läkemedelsgodkännande med följande målsättningar:

- Tydliggöra att produkter innehållande sköldkörtel eller med ett deklarerat innehåll av sköldkörtel generellt omfattas av läkemedelslagen.⁵
- Undersöka mängden T3 respektive T4 i några produkter med deklarerat innehåll av sköldkörtel inköpta via internet.
- Undersöka mängden T3 respektive T4 i produkter med deklarerat innehåll av tyreoida och/ eller med påståenden av typen ”thyroid support”/”för sköldkörteln” inköpta från svenska marknaden.
- Vidta åtgärder för att försäljning av produkter med innehåll av T3 eller T4 som inte är godkända läkemedel ska upphöra i Sverige i samverkan med berörda myndigheter.
- Sprida information till allmänhet och sjukvård angående innehållet i produkterna och riskerna med egenmedicinering.

³ Kang, Parks, Fileta et al. Thyroxine and Triiodothyronine Content in Commercially Available Thyroid Health Supplements. *Thyroid*, Vol.23, Number 10, 2013. 1233-1237.

⁴ Dopingjouren. Nationellt vårdprogram. Missbruk av AAS och andra dopningsmedel.

⁵ Läkemedelslagen definierar läkemedel som produkter som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom, eller som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos.

3. Proverval och anskaffning av prover

3.1. Produkter med deklarerat innehåll av sköldkörtel privatimporterade till Sverige

Samtliga tre produkter som beslagtogs av Tullverket under "Operation Pangea IX" som genomfördes i juni 2016 och som hade ett deklarerat innehåll av tyreoidea inkluderades i projektet. Produkterna hade samtliga skickats från Thailand till privatpersoner i Sverige och förpackningarna var obrutna.

3.2. Produkter (som inte är godkända läkemedel) inköpta från svenska marknaden

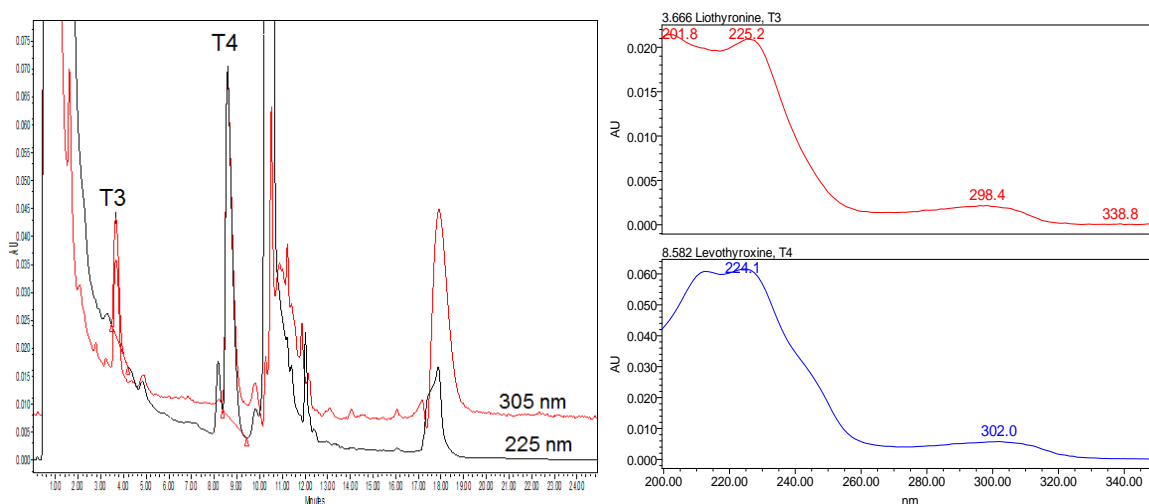
Googlesökningar utfördes med sökorden "sköldkörtel+kosttillskott", "sköldkörtelextrakt", "Tyreoidea+kosttillskott", "hypotyreos" och "thyroid support" utfördes. Svenska återförsäljare av produkter med deklarerat innehåll av tyreoidea eller som var för "thyroid support" eller liknande identifierades. Produkterna köptes in via internet från den återförsäljare som först påträffades vid sökningarna. Inköpen skedde helt öppet i Läkemedelsverkets namn. Förpackningarna var obrutna vid leverans. Totalt köpts två produkter med deklarerat innehåll av sköldkörtel/ sköldkörtelextrakt och fyra produkter med påståenden av typen "Thyroid support"/ "för sköldkörteln" in.

3.3. Referensprodukter

En av de produkter som förskrivs på licens till svenska patienter, Nature Throid, 65mg, införskaffades som referens. Produkten (prov från tre olika batcher) skickades till Läkemedelsverket utan kostnad från en återförsäljare i USA efter kontakt med produktens marknadsföringstillståndsinnehavare. Burkarna var obrutna vid ankomst.

4. Genomförande av laboratorieanalyser

Analysmetoden "Thyroid Tablets" från USP 39 användes. Metoden är ursprungligen publicerad i J. Pharm. Sci. 75 (1986) 215. Tabletter pulveriserades innan analys. För kapslar så analyserades pulvret i kapseln men inte kapselskalet. Principen är att T3 och T4 bestäms genom nedbrytning av sköldkörtelpulvret med ett enzym (pronase). Därigenom frigörs T3 och T4 från proteinet tyreoglobulin. Frigjort T3 och T4 kan sedan separeras med vätskekromatografi (HPLC) och detekteras med UV-DAD vid 225 nm eller 305 nm (se Figur). Kvantifieringen utfördes vid våglängden 305 nm, eftersom selektiviteten var bättre än vid 225 nm (se Figur). Identifiering av T3 och T4 baserades på korrekt retentionstid och korrekt UV-spektrum. Analysmetoden förbättrades genom införande av ett tvättsteg för att minimera korskontaminering mellan prover.



Figur. Till vänster visas HPLC-kromatogram för ett tyreoidaeextrakt (pulver) som har upparbetats enligt metoden "Thyroid tablets" i USP 39. Topparna för T3 resp. T4 är markerade. Detektion vid 305 nm (röd) resulterar i renare toppar för T3 och T4 jämfört med vid 225 nm (svart). Till höger visas UV-spektra för T3 (överst, röd) och T4 (nederst, blå). Absorbansmaxima nära 225 nm och 305 nm är markerade.

Den lägsta styrkan för licensläkemedel i Sverige är 1/4 grain, vilket innebär ca 15 mg sköldkörtel motsvarande några mikrogram (mcg) T3 och ca 10 mcg T4.

Kvantifieringsgränsen vid våra analyser bestämdes som den lägsta punkten på standardkurvan, vilket motsvarar en halt av ungefär 1 mcg T3 och 4.5 mcg T4 per tablett eller kapsel. Denna kvantifieringsgräns bedöms vara lämplig för att avgöra om en produkt innehåller sköldkörtelhormon i en mängd som kan påverka kroppen. Analysmetoden klarar av att bestämma totalmängden tyreoglobulinbundet T3/T4 och fritt T3/T4.

5. Resultat av laboratorieanalyser

Sammanfattningsvis så visade laboratorieanalyser att:

- Produkter med ett deklarerat innehåll av sköldkörtelextrakt som köpts in via internet från Thailand innehöll proteinbundet T3 och T4 i en mängd som kan påverka kroppen. Fritt T3 eller T4 påvisades inte.
- En produkt med ett deklarerat innehåll av "frystorkat råkoncentrat av sköldkörtel" som köpts in från svensk återförsäljare innehöll proteinbundet T3 och T4 i en mängd som kan påverka kroppen. Fritt T3 eller T4 påvisades inte.
- En produkt med ett deklarerat innehåll av "sköldkörtelpulver" som köpts in från svensk återförsäljare innehöll inte påvisbart T3 eller T4.
- Produkter som uppgavs vara för "thyroid support" eller liknande innehöll inte påvisbart T3 eller T4.

Källa	Produktnamn	Deklaterat innehåll/ dosering (exklusive hjälpämnen)	Analysresultat
Produkter med deklarerat innehåll av tyreoida			
Tullbeslag	Thyroid-S	Thyroid extract 60 mg / 30-250 mg daily or as directed by physician)	T3: 10-15 mcg T4: 35-40 mcg
Tullbeslag	Thyroid-S	Thyroid extract 60 mg / 30 -250 mg daily or as directed by physician)	T3: 10-15 mcg T4: 35-40 mcg

Källa	Produktnamn	Deklarerat innehåll/ dosering (exklusive hjälpämnen)	Analysresultat
Tullbeslag	Thiroyd	Thyroid 60 mg / -	T3: 5-10 mcg T4: 25-30 mcg
Inköp svenska marknaden	Dagens Xtra Thyroid 140 mg	Sköldkörtelpulver (Bos taurus) 140 mg / 3 tabletter dagligen (420 mg)	T3/ T4: ej påvisat
Inköp svenska marknaden	Holistic Thyro II	Frystorkat rå koncentrat från sköldkörtel från nötkreatur 65 mg / 1 kapsel per dag eller enligt rekommendation.	T3: 5-10 mcg T4: 25-30 mcg
Referens, licensläkemedel	Nature Throid	Thyroid U.S.P. 1 gran (65 mg) (T3 9 mcg, T4 38 mcg)	T3: 5-10 mcg T4: 30-35 mcg
Produkter för "thyroid support"			
Inköp svenska marknaden "Thyroid support"	Thyroid Support	Brassica juncea (sareptasenap), L-tyrosin, Ascophyllum nodosum (knöltång) pulver, seleno- L-metionin, mangancitrat.	T3/T4: ej påvisat
Inköp svenska marknaden "Thyroid support"	Thyrocsin	C-vitamin, E-vitamin, B12-vitamin, jod, zink, selen, koppar, L-tyrosin, Withania somnifera (Ashwagandaextrakt), L- leucin.	T3/T4: ej påvisat
Inköp svenska marknaden "Thyroid support"	TyroPlus	Magnesiumcitrat, D- alfatokoferylvätesuccinat, niacin, zinkglukonat, tiaminhydroklorid, riboflavin, kopparsulfat, retinolacetat, kaliumjodid, selenmetionin, pteroylmonoglutaminsyra, kolekalciferol, cyanokobalamin.	T3/T4: ej påvisat
Inköp svenska marknaden "Thyroid support"	Thyroid Support, lösning i plastflaska	Jod, koppar, selen, zink, tyrosin.	T3/T4: ej påvisat

6. Tillsynsåtgärder

Läkemedelsverkets bedömning är att tillskott av sköldkörtel generellt måste vara godkända som läkemedel för att få säljas. Detta eftersom sköldkörtel innehåller de hormoner som används för behandling av hypotyreos. Även i de fall då sköldkörtelhormoner inte kan påvisas i sådana preparat kan produkternas syfte vara att behandla hypotyreos, vilket inte är tillåtet för produkter som inte är godkända läkemedel.

Läkemedelsverket initierade som ett resultat av projektet tillsynsärenden mot de två svenska företag som sålde produkter med ett deklarerat innehåll av sköldkörtel. I ett fall har företaget självmant valt att sluta sälja samtliga produkter med innehåll av sköldkörtel. Det andra ärendet pågår.

7. Diskussion

Läkemedelsverket har fått flera signaler om att det förekommer försök till egenmedicinering med sköldkörtelhormon. Användarna kan vara personer som vill medicinera en av läkare diagnostiserad hypotyreos eller medicinerar då de misstänker att de har hypotyreos. Det kan också vara sådana som vill påverka kroppens utseende, och kanske också använder dopningspreparat.

Symtomen vid hypotyreos kan vara diffusa. För att ställa diagnos och för att följa upp behandlingen krävs kontroll av blodprover där nivåerna av framförallt T4 och TSH följs. Om sköldkörtelhormon intas vid normala hormonnivåer så kan det leda till symtom som vid överfunktion av sköldkörteln (hypertyreos), exempelvis darrighet, hjärtklappning och svettningar. Kraftigt förhöjda nivåer kan ge än allvarligare symtom som exempelvis förmaksflimmer.

Våra laboratorieanalyser visar att produkter, som kan köpas via internet och som har ett deklarerat innehåll av sköldkörtelhormon, kan innehålla T3 och T4 i halter som motsvarar de som finns i produkter som tillhandahålls på licens. Vid användning ger sådana preparat förhöjda halter av hormonerna i blodet och påverkar kroppen.

Våra analyser visade också att ett preparat som säljs som kosttillskott och som har ett deklarerat innehåll av sköldkörtel innehöll T3 och T4 i nivåer som påverkar kroppen. Läkemedelsverket har fått en biverkningsrapport där en patient sökte vårdcentral för darrighet och hjärtklappning efter intag av en produkt som sålts som kosttillskott med ett deklarerat innehåll av sköldkörtelhormon. I ett annat preparat som också hade ett deklarerat innehåll av sköldkörtel kunde inte sköldkörtelhormoner påvisas.

Eftersom kosttillskott som säljs i Sverige inte godkänns av någon myndighet innan försäljning är det faktiska innehållet i preparaten väldigt svårt att ha kontroll över. Detsamma gäller preparat som köpts från okontrollerade källor på internet. Detta innebär dels risker för användare som inte lider brist på sköldkörtelhormon, och som genom dessa tillskott får förhöjda hormonnivåer (hypertyreos). Patienter å andra sidan som lider av hypotyreos riskerar att få en för hög eller för låg dos, eftersom produkterna inte är kvalitetskontrollerade på samma sätt som läkemedel. I värsta fall riskerar dessa patienter att gå obehandlade, om de köper sköldkörtelpreparat i tron att preparaten innehåller hormoner, men som inte gör det.

8. Slutsatser

Egenvårdsbehandling med sköldkörtelhormon är förenad med onödiga risker och rekommenderas inte eftersom både för lite och för mycket sköldkörtelhormon kan ge svåra symtom.

- Produkter med ett deklarerat innehåll av sköldkörtel som inte är godkända läkemedel kan innehålla hormoner i nivåer som kan påverka kroppen medan andra produkter inte innehåller några hormoner alls.

- Läkemedelsverkets bedömning är att produkter med sköldkörtel generellt måste vara godkända som läkemedel för att få säljas. Detta eftersom sköldkörtel innehåller de hormoner som används för behandling av hypotyreos.
- Läkemedelsverket arbetar aktivt i sitt tillsynsarbete för att stoppa försäljning av sköldkörtelinnehållande produkter som inte är läkemedel och allmänheten bör fortsatt informeras om riskerna med inköp av sådana produkter.



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approval • authorization • clinical trials • communication • competence • cosmetics •
detection • devices • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation •
health economics • herbal • homeopathic • information • inspection laboratory • ana-
lysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public
health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific •
standardisation • transparency • vigilance • approval • automation • clinical trials •

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66
E-post: registrator@mpa.se
Internet: www.lakemedelsverket.se