

## NOTAT

Til , Kosttilskudsgruppen, Fødevarerejseholdet,  
Fødevarestyrelsen

Vedr. Opdateret risikovurdering af stoffet 1,3-dimethylamylamin

Fra , DTU  
Fødevareinstituttet

22. juni 2016  
J.nr. 16/08508

---

### Baggrund

Kosttilskudsgruppen har 27. april 2016 bedt DTU Fødevareinstituttet om at opdatere risikovurderingen af stoffet 1,3-dimethylamylamin (DMAA). DMAA er tidligere blevet risikovurderet af DTU Fødevareinstituttet den 31. oktober 2011. Instituttets konklusion var dengang, "at de beskrevne effekter, herunder de beskrevne tilfælde af skadevirkninger på mennesker, tyder på, at stoffet kan være sundhedsskadeligt for mennesker".

Kosttilskudsgruppen har bedt om en opsummering af, hvad der tidligere er rapporteret af bivirkninger ved indtagelse af stoffet og hvad der efter 2011 er kommet frem om stoffets sikkerhed samt sandsynligheden for, at indtagelse af stoffet vil resultere i sundhedsskadelige effekter.

I en telefonsamtale med , 9. maj 2016 blev det klart, at forespørgslen er foranlediget af, at der stadigvæk i Danmark markedsføres " ", et kosttilskud, der er kendt for at indeholde DMAA. DTU Fødevareinstituttet vil derfor også i sin vurdering gøre opmærksom på, når kosttilskud med det navn har været kemisk analyseret, har indgået i forskellige undersøgelser eller er nævnt som årsag til toksiske/skadelige virkninger.

### Anvendte forkortelser

DMAA: 1,3-dimethylamylamin

FDA eller US FDA: "Food and Drug Administration", Den Amerikanske Fødevare- og Lægemiddelmyndighed

### Opsummering og konklusion

DMAA er et syntetisk fremstillet stof. DMAA har været godkendt som et aktivstof i et lægemiddel. Lægemidlet har været godkendt til applikation i næsehulen. Producenten har for længst trukket lægemidlet tilbage fra markedet. Beregninger har vist, at en enkelt dosis af lægemidlet appliceret i næsehulen indeholder 0,6 mg DMAA. Herfra vil en ukendt mængde af stoffet passere videre til mave-tarmkanalen. Stoffet har aldrig været lægemiddelgodkendt til indgivelse oralt (gennem munden). DMAA påvirker det sympatiske nervesystem, hvorved bl.a. blodkarrene trækker sig sammen, så blodtrykket stiger. DMAA er i kosttilskud anvendt i enkelt doser fra 1,2-285 mg (dvs. mindst to til 475

gange højere end den mængde, der blev givet som lægemiddel). Der er beskrevet indtag af DMAA fra kosttilskuddet på 28 eller 36 mg per dagdosis eller 142 mg per portion.

Efter DTU Fødevareinstituttet risikovurderede DMAA i 2011 er der publiceret mange artikler, der beskriver meget alvorlige skadelige effekter efter indtagelse af DMAA alene eller i kombination med f.eks. koffein. I en del tilfælde har personerne indtaget kosttilskuddet. Der er set skadelige virkninger på hjerte-karsystemet, der har vist sig ved: øget hjerterefrekvens, uregelmæssig hjerterytme, højt blodtryk, svimmelhed, blodprop, hjerneblødning, slagtilfælde og flere dødsfald. Andre skadelige virkninger på nervesystemet og psykologiske effekter har bl.a. vist sig ved muskelrystelser, uro, angst og opstemthed. Mange af tilfældene har ramt unge, raske mennesker, som ikke var disponeret for at udvikle hjerte-karsygdom. Der er set skadevirkninger i forbindelse med fysisk træning, der belaster hjerte-karsystemet, men også hos mennesker, der ikke har været fysisk aktive. Det kan ikke helt udelukkes, at DMAA også kan forårsage leverskade.

Sikkerheden ved indtagelse af DMAA er ikke undersøgt i dyreforsøg eller i velgennemførte undersøgelser i mennesker. Efter sidste risikovurdering fra 2011 er der publiceret så megen information om DMAA, at DTU Fødevareinstituttet nu kan konkludere, at stoffet er sundhedsskadeligt for mennesker. Der er ingen data, der kan anvendes til at fastsætte en sikker dosis af DMAA, hverken ved kortere eller længere tids anvendelse.

#### Tidslinje

For at give et bedre overblik over sagen, har DTU Fødevareinstituttet udarbejdet en tidslinje.

- 1944** Medicinalfirmaet Eli Lilly patenterede DMAA som lægemiddel under navnet "Forthane" (Miya & Edwards 1953, Gee *et al.* 2010).
- 1950** Anbefaling om at stoppe behandling med lægemidlet "Forthane", hvis der optræder bivirkninger som hovedpine, nervøsitet, mental stimulation og muskelrystelser (Eliason *et al.* 2012).
- 1970'erne** Lægemidlet med indhold af DMAA blev fjernet fra markedet på foranledning af producenten ifølge Austin *et al.* (2014) skete dette i 1970'erne.
- 1983** En anden kilde angiver, at salget af lægemidlet stoppede i 1983 (Eliason *et al.* 2012).
- 2005** 5. januar: DMAA blev patenteret i USA under navnet "Geranamine" (Eliason *et al.* 2012).
- 2008** Det New Zealandske Sundhedsministerium henstillede til frivilligt stop af salg af DMAA som rusmiddel efter rapporter om skadelige virkninger (Eliason *et al.* 2012).
- 2009** 9. september: "methyihexaneamine" (et andet navn for DMAA) tilføjes til Det Internationale Antidopingagenturs liste over stoffer, som det er forbudt at anvende i konkurrencesport (WADA 2009).
- 2010** 1. januar: Forbuddet mod anvendelse af DMAA i konkurrencesport trådte i kraft (WADA 2010).
- 2011** 11. oktober: DTU Fødevareinstituttet afleverede en risikovurdering af DMAA til Fødevarestyrelsen.

8. november og adskillige gange i årene herefter: Fødevarestyrelsen udsender advarsler om fund af kosttilskud med indhold af DMAA.
- December: Det Amerikanske Forsvarsministerium stoppede salg af alle produkter med DMAA i butikker på amerikanske militærområder efter to dødsfald blandt soldater (Pawar *et al.* 2013, Forrester 2013).
- Produkter med DMAA tilbagekaldes i Canada (Pawar *et al.* 2013).
- 2012**
9. april: Forbud mod salg af alle produkter med indhold af DMAA trådte i kraft i New Zealand (EU-Kommissionen 2012, Eliason *et al.* 2012).
3. maj: De svenske fødevarermyndigheder foretog en risikovurdering af DMAA (EU-Kommissionen 2012).
11. juni: De svenske fødevarermyndigheder sendte en advarselmeddelelse ("alert notifikation") til EU-Kommissionens "Rapid Alert System for Food and Feed", som beskrev risikoen ved anvendelse af DMAA (EU-Kommissionen 2012).
8. august: Forbud mod salg af DMAA i Australien trådte i kraft.
- EU-Kommissionens "Rapid Alert System for Food and Feed" modtog i 2012 efter den svenske advarsel 38 notifikationer om DMAA-holdige kosttilskud fra medlemslandene. Sælgerne blev informeret om at trække produkterne tilbage (EU-Kommissionen 2013).
- 2013**
27. april: FDA udsendte breve til 11 firmaer om, at deres DMAA-holdige kosttilskud skulle fjernes fra markedet eller reformuleres, så de ikke indeholdt DMAA. Forbrugere blev advaret mod at indtage kosttilskud med indhold af DMAA (US FDA 2013a).
2. juli: USPlabs, der producerer kosttilskuddene " " og " , havde efter en opfølgning fra FDA frivilligt tilintetgjort deres lager af disse kosttilskud og indvilliget i at stoppe salg af kosttilskud med indhold af DMAA (US FDA 2013a).
- EU-Kommissionens "Rapid Alert System for Food and Feed" modtog syv notifikationer om fund af DMAA i kosttilskud i EU-medlemslandene (EU-Kommissionen 2014).
- 2014**
- EU-Kommissionens "Rapid Alert System for Food and Feed" modtog seks notifikationer om fund af DMAA i kosttilskud i medlemslandene (EU-Kommissionen 2015).
- 2015**
17. november FDA anlagde sag mod USPlabs for at anvende ingredienser, som firmaet påstod, var naturligt forekommende, men som det var vidende om var syntetisk fremstillede kemiske stoffer forsynet med falske analysecertifikater. Firmaet anklages også for ikke at have undersøgt, om deres produkter var sikre at indtage.
- 2015-2016**
- Fra 1. januar 2015-19. maj 2016 modtog EU-Kommissionens "Rapid Alert System for Food and Feed" fem anmeldelser om fund af DMAA i kosttilskud (EU-Kommissionen 2016).

## DTU Fødevareinstituttets risikovurdering af DMAA

### 1. Litteratursøgning

DTU Fødevareinstituttet har 4. maj 2016 foretaget en litteratursøgning i litteraturlæsedatabasen Web of Science med følgende søgeord: "dimethylamylamine or methylhexaneamine or dimethylpentylamine or pentylamine or 2-amino-4-methylhexane or forthan or forthane or floradrene or geraniaminen or geranium or geranium oil or geranium root extract or geranium stem". Der var med disse søgeord 2190 hits. Artikeloverskrifter blev gennemlæst. Mulige relevante abstracts blev læst. Det blev besluttet om artiklen skulle rekvireres.

6. maj 2016 er der søgt på søgeordet 105-41-9 (CAS nummeret for stoffet) i litteraturlæsedatabasen Scifinder. Der var 120 hits. Igen blev abstracts læst og relevante artikler blev rekvireret og læst.

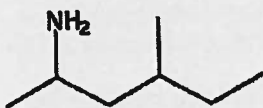
17. maj 2016 er der søgt ; i Google Scholar.

Derudover er der hentet information på hjemmesider fra nationale og internationale offentlige myndigheder som f.eks. Fødevarestyrelsen, EU-Kommissionen og FDA.

### 2. Kemiske oplysninger

#### 2.1 Kemiske navne og handelsnavne

1,3-Dimethylamylamin har CAS nr. 105-41-9. Den kemiske struktur ses nedenfor (fra Scifinder).



DMAA er også kendt under navnene 4-methylhexan-2-amin og 4-methyl-2-hexanamin. Stoffet er på engelsk blevet markedsført som "dimethylamylamine", "methylhexaneamine", "methylhexanamine", "dimethylpentylamine", "pentylamine", "2-amino-4-methylhexane", "1,3-DMAA", "1,3-dimethylpentylamine", "2-hexanamine, 4-methyl-(9CI)", 4-methyl-2-hexylamine, "Forthan", "Forthane", "Floradrene" og "Geraniamine" (Kelleher *et al.* 2011, Geyer *et al.* 2011, US FDA 2013a). Nogle firmaer, der solgte kosttilskud med indhold af DMAA, har angivet, at stoffet findes naturligt i planten "geranium" (*Pelargonium graveolens*) og at "geranium oil", "geranium root extract" og "geranium stem" derfor skulle dække over planteprodukter, der var naturlige kilder til stoffet (Kelleher *et al.* 2011, Geyer *et al.* 2011, Zhang *et al.* 2012).

#### 2.2 Naturlig forekomst af DMAA

Der har været stor interesse for, om stoffet er naturligt forekommende dvs. om det findes i rosergeranium (*Pelargonium graveolens* L'Hér.) eller andre planter fra *Geranium*-slægten. Grunden til denne interesse er, at hvis stoffet alene er et syntetisk fremstillet stof og ikke er et naturligt indholdsstof i en plante, er det ulovligt at markedsføre stoffet i USA uden en forudgående godkendelse fra FDA (US FDA 2013a).

I DTU Fødevareinstituttets vurdering fra 2011 blev det beskrevet "som meget tvivlsomt, om stoffet findes i nogle plantedele eller i den æteriske olie fra *Geranium*". På det tidspunkt var den eneste reference, som DTU havde set henvisninger til om fund af DMAA i "geranium oil", en artikel på

kinesisk (Zang *et al.* 1996<sup>1</sup>), hvor stoffet ikke er nævnt i det engelske abstract, som omhandler de indholdsstoffer, der findes i de største mængder.

Der er fra 2011 til i dag publiceret en række undersøgelser af forskellige plantedele som blad og stængel fra *P. graveolens*, hvor man ikke har fundet målbart indhold af DMAA. Det gælder planteprovprøver dyrket i Indien (EiSohly *et al.* 2012), Italien (Di Lorenzo *et al.* 2013), USA (Austin *et al.* 2014) og Kina (EiSohly *et al.* 2015). Samme forfattere har heller ikke fundet indhold af DMAA i en række andre arter af *Perlargonium* dyrket forskellige steder i verden. Stoffet er ikke påvist i prøver af kommercielt handlede geraniumolier fra Frankrig, Egypten og New Zealand (Lisi *et al.* 2011), 20 olier fra USA (EiSohly *et al.* 2012), otte prøver købt i USA, hvor fire olier stammede fra Kina og andre fire fra Egypten (Zhang *et al.* 2012), en olie fra Afrika (Di Lorenzo *et al.* 2013), tre olier købt på Internettet (Austin *et al.* 2014), en olie fra Kina, fire fra Sydafrika og tre uden oplysninger om oprindelsesland (EiSohly *et al.* 2015). Analyser for stoffet gav også negativt resultat i to prøver af geraniumolier, som forskerne fik fremstillet, og hvor plantekilden var verificeret af en botaniker (EiSohly *et al.* 2012). DMAA blev derimod påvist i kosttilskud, hvor der på ingredienslisten stod: 1,3-dimethylamylamin, 1,3-dimethylpentylamin, "geranium extract", "geranium stem" eller "geranium oil" (Lisi *et al.* 2011, Zhang *et al.* 2012, EiSohly *et al.* 2012, Di Lorenzo *et al.* 2013, Austin *et al.* 2014).

Der er publiceret to artikler efter 2011, som har fundet DMAA i planten *P. graveolens* fra Kina (Fleming *et al.* 2012, Li *et al.* 2012). Li *et al.* (2012) fandt også DMAA i tre prøver af geraniumolie fra Kina. I begge artikler takkes de kinesiske myndigheder som producerer kosttilskuddene og den kinesiske regering for økonomisk støtte til undersøgelse. FDA har grundigt gennemgået disse undersøgelser sammen med undersøgelsen af Ping *et al.* (1996) og sammenholdt dem med undersøgelser fra forskergrupper, der ikke har fundet, at DMAA er naturligt forekommende. FDA konkluderede, at DMAA ikke findes naturligt i *P. graveolens* på baggrund af den samlede mængde analysedata og de anvendte analysemetoder (US FDA 2013b).

### 3 Anvendelse

#### 3.1 Medicinsk anvendelse

DMAA er et syntetisk fremstillet stof, der blev patenteret i 1944 af medicinalfirmaet *W. B. Eickhoff* som et lægemiddel under navnet "Forthane". Stoffet virkning er blevet beskrevet som et indirekte virkende sympatomimetica, der får blodkarrene til at trække sig sammen og har effekt på hjertekar-systemet (Charlier 1950 citeret af Venhuis & de Kaste 2012). Stoffet virker på slimhinden ved tilstoppet næse og tilstoppede bihuler og er blevet solgt som et lægemiddel til applikation i næsen (Miya & Edwards 1953, Gee *et al.* 2010).

#### 3.2 Anvendelse som rusmiddel

I New Zealand har DMAA været lovligt solgt som et rusmiddel (Gee *et al.* 2010 og 2012). Myndighederne klassificerede 9. april 2012 stoffet som et lægemiddel og forbød salg (EU-Kommissionen 2012, Eliason *et al.* 2012).

---

<sup>1</sup>. Andre refererer til denne artikel som Ping Z, Jun Q, Qing L (1996), så DTU Fødevarerinstitutionen har formodentlig taget fejl af de kinesiske for- og efternavne.

### 3.3 Anvendelse i kosttilskud

Kosttilskud med indhold af DMAA kom tidligst på markedet i USA i 2005. DMAA blev patenteret det år i USA under navnet "Geranamine" (Ellason *et al.* 2012). Kosttilskud med indhold af DMAA er formodentlig blevet populære i USA omkring 2010. Det er første år giftinformationscentraler i Texas får indberetninger om stoffet (Forrester 2013). I Australien har der været indberetninger til en giftinformationscentral om DMAA-holdige produkter i 2009 (Brown & Buckley 2013). Her har stoffet både været anvendt som rusmiddel og i kosttilskud til bodybuilding og væggtab.

## 4 Risikovurderinger og risikohåndteringer fra forskellige lande og internationale organisationer

I det følgende beskrives, hvordan DMAA håndteres af myndighederne i en række vestlige lande.

### 4.1 Danmark

Efter at DTU Fødevareinstituttet afleverede sin risikovurdering til Fødevarestyrelsen 11. oktober 2011 har Fødevarestyrelsen flere gange i dette år og efterfølgende udsendt advarsler om produkter med indhold af DMAA.

### 4.2 Sverige og EU-Kommissionen

I maj 2012 færdiggjorde de svenske fødevarermyndigheder en risikovurdering af DMAA, hvor der også henvises til den danske risikovurdering. På det tidspunkt havde man i Sverige haft et tilfælde, hvor en 22-årig mand fik hjertestop, mens han trænede i et motionscenter. Han gennemgik en hjerteoperation, som reddede hans liv. Efterfølgende fortalte han, at han havde overdoseret produktet, som indeholdt DMAA. I den svenske risikovurdering af DMAA konkluderes: "Information vedrørende toksikologi, farmakologi samt psykologiske effekter var utilstrækkelige til at foretage en fyldestgørende risikovurdering, men der findes data i form af bivirkninger og beskrivelse af sygdomstilfælde, som tyder på, at substansen kan være sundhedsskadelig for mennesker" (EU-Kommissionen 2012).

11. juni 2012 sendte de svenske fødevarermyndigheder en advarselsmeddelelse en såkaldt "rapid alert" til EU Kommissionens "Rapid Alert System", hvor de beskrev sygdomstilfældet hos den unge mand, der havde spist det DMAA-holdige produkt. Her står også, at den danske og svenske risikovurdering viser, at stoffet DMAA er uegnet til at blive indtaget af mennesker pga. den risiko, der er knyttet til stoffet (EU-Kommissionen 2012).

Efter at have sendt den svenske meddelelse videre til medlemslandene modtog EU-Kommissionen i 2012 36 notifikationer fra disse om produkter med DMAA. I 28 af tilfældene stammede produkterne fra USA. I alt blev der identificeret 40 forskellige produkter med indhold af DMAA. Firmaer, der markedsførte produkterne, blev informeret om, at de skulle trække produkterne tilbage (EU-Kommissionen 2013). Selvom EU-landene har grebet ind over for DMAA-holdige produkter, sælges sådanne produkter stadigvæk f.eks. via Internettet (EU-Kommissionen 2013, 2014, 2015 og 2016).

### 4.3 USA

I december 2011 forbød Det Amerikanske Forsvarsministerium salg af kosttilskud med DMAA i butikker på militærets område efter to dødsfald blandt soldater (Pawar *et al.* 2012, Forrester 2013).

I 2013 (27. april) skrev FDA breve til 11 firmaer om, at firmaernes DMAA-holdige produkter skulle fjernes fra markedet eller reformuleres, så de ikke længere indeholdt stoffet. Forbrugerne blev samtidig advaret mod at indtage kosttilskud med DMAA (US FDA 2013a).

På FDA's hjemmeside (dateret 16. juli 2013) gøres opmærksom på, at FDA ikke har oplysninger om, at det er sikkert at indtage DMAA. FDA er meget bekymrede for DMAA og fraråder forbrugerne at købe kosttilskud med DMAA. Stoffet får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket kan få blodtrykket til at stige. DMAA kan forårsage problemer i hjerte-karsystemet med symptomer som kortåndethed, uregelmæssig hjerterytme (hjerterytm), følelse af at brystet snører sig sammen, foruden sygelige tilstande i nervesystemet og psykologiske tilstande. FDA har modtaget 86 bivirkningsindberetninger, som bl.a. vedrører psykiatriske tilstande, hjerte-problemer, lidelser i nervesystemet og dødsfald (US FDA 2013a).

FDA oplyser på sin hjemmeside (dateret 17. november 2015), at det sammen med Det Amerikanske Justitsministerium har anlagt sag mod kosttilskuds-firmaet som solgte de meget populære kosttilskud og . Firmaet er tiltalt for at have anvendt ingredienser, som var forsynet med falske analysecertifikater og falsk mærkning, og som det vidste var syntetisk fremstillede stimulanser produceret på kinesiske, kemiske fabrikker. Firmaet har dermed løjet, når de fortalte, at der blev brugt naturlige planteekstrakter til fremstillingen. Firmaet anklages også for ikke at have undersøgt, om det var sikkert at anvende disse produkter (US FDA 2015).

#### 4.4 Canada

I 2011 blev produkter med DMAA tilbagekaldt efter, at "Health Canada, Natural Health Products Directorate and Therapeutics Health Products" havde udtalt, at DMAA ikke er et godkendt lægemiddel, og at stoffet ikke er naturligt forekommende i rosengevanle (*Pelargonium graveolens*) (Pawar *et al.* 2013).

#### 4.5 New Zealand

I 2008, henstillede Sundhedsministeriet til forhandlere af DMAA-pulver om frivilligt at stoppe salget af DMAA som rusmiddel efter, at der var rapporteret skadelige virkninger (Eliasson *et al.* 2012). Forbud mod salg af alle produkter med indhold af DMAA trådte i kraft den 9. april 2012. Stoffet blev klassificeret som et lægemiddel (EU-Kommissionen 2012, Eliason *et al.* 2012).

#### 4.6 Australien

3. august 2012 forbød Det Australske Sundhedsministerium anvendelse af DMAA med ikrafttræden den 8. august, hvorefter anvendelse af DMAA var ulovlig. Forbuddet mod DMAA begrundes på følgende måde: "DMAA har ikke nogen gunstige effekter på helbredet, men er et toksisk stof. Risici ved dets anvendelse inkluderer højt blodtryk, psykiatriske lidelser, hjerneblødning og slagtilfælde. Det er ikke påvist, at det er sikkert at anvende stoffet i længere tid. Der er en høj risiko for misbrug, forkert brug og ulovlig anvendelse af DMAA" (Australian Government 2012).

#### 4.7 Det Internationale Antidopingagentur

Fra 2010 er DMAA under navnene "methylhexanamine" og "dimethylpentylamine" optaget på listen over forbudte stoffer. Stoffet er klassificeret som en stimulant, som det er forbudt at bruge for sportsudøvere, der dyrker konkurrencesport (WADA 2009 og 2010).

## 5 Eksponering

### 5.1 DMAA i kosttilskud

Zhang *et al.* (2012) analyserede 12 forskellige kosttilskud købt i USA og fandt, at indholdet af DMAA per anbefalet enkelt dosis varierede fra 1,2-285 mg. Da indholdet er analyseret per enkelt dosis, kan den anbefalede dagsdosis være højere. I Holland fandt man anbefalede dagsdoser på op til 75 mg efter analyse af to kosttilskud (Venhuis & de Kaste 2012). Austin *et al.* (2014) analyserede indholdet af DMAA i ni kosttilskud og fandt, at den anbefalede daglige dosis varierede fra 8,5-67 mg.

### 5.2 DMAA i kosttilskudde

Der er ikke fundet oplysninger, hvor producenten af kosttilskuddet har oplyst om, hvor meget DMAA, der findes i en anbefalet enkelt dosis eller daglig dosis af produktet. Flere forskergrupper har analyseret indholdet af DMAA i og fundet varierende indhold. Indholdet var  $142,25 \pm 25$  mg per portion købt i USA (Zhang *et al.* 2012). Et lavere indhold på  $27,6 \pm 1,22$  mg og 36 mg per max. anbefalet dagsdosis (sidt nævnte svarede til indholdet i 3 måleskeer) blev rapporteret af henholdsvis Di Lorenzo *et al.* (2013) og Austin *et al.* (2014). Indholdet af DMAA målt i tre varianter af kosttilskuddet var 1,5 mg/g i " ", 16,5 mg/g i " " og 5 mg/g i " ".

Målingerne beskrives som semikvantitative, fordi præparationen af prøverne endnu ikke er valideret (Lopez-Avila & Zorio 2013). Forfatterne har ikke beregnet, hvor meget DMAA, der indtages med den anbefalede dagsdosis af de forskellige varianter.

### 5.3 Rusmiddel

Det deklarerede indhold af DMAA i en enkelt "party pill", solgt i New Zealand varierede fra 50 til 300 mg. Disse rusmidler indeholder ofte også koffein (Gee *et al.* 2012).

### 5.4 Medicinsk anvendelse

Som lægemiddel er det beregnet, at en dosering på 0,6 mg eller højere appliceret i næsehulen har haft en lægemiddelvirkning og har lettet passagen gennem luftvejene (Venhuis & de Kaste 2012). I 1950 anbefalede "The Council of Pharmacy and Chemistry of The American Medicinal Association" at stoppe anvendelsen af Forthane, hvis personer, der indtog lægemidlet fik bivirkninger som hovedpine, nervøsitet, mental stimulation eller rystelser (refereret i Eliason *et al.* 2012).

Da lægemidlet aldrig er blevet godkendt til indtagelse gennem munden, eksisterer der ingen anbefalet dosis til oral brug.

## 6 Toksikologiske undersøgelser

### 6.1 Dyreforsøg

I 2011 fandt DTU Fødevarerinstitutionet meget sparsomme toksikologiske undersøgelser med stoffet, hvilket også er i overensstemmelse med en svensk og en hollandsk risikovurdering (EU-Kommissionen 2012, Venhuis & de Kaste (2012)). Der var f.eks. ingen oplysninger om LD<sub>50</sub> ved oral indgivelse. I en publikation af Mlay & Edwards (1953) fandt man, at stoffet påvirkede blodtrykket hos hunde, der fik stoffet ved intravenøs injektion. Stoffet havde stimulerende effekt på centralnervesystemet i en test, hvor det forkortede den tid mus var bedøvede, når det blev indsprøjtet i bughulen efter, at musene havde fået et bedøvelsesmiddel. Trevis *et al.* (2010) citerede en publikation



af Marsh *et al.* (1951) for, at man antog, at stoffet var mindre sympatomimetisk (dvs. havde en mindre stimulerende effekt på det sympatiske nervesystem) end lægemidler som amfetamin og efedrin, men at man for stoffet fandt typiske sympatomimetiske effekter som rystelser, anspændthed og søvnløshed.

## 6.2 Undersøgelser i mennesker

I en undersøgelse fra 1951 blev der observeret koncentrationsbesvær og en følelse af forvirring samtidig med en moderat stigning i hjerterytme og blodtryk (størrelsen ikke angivet), mundtørhed, næseflåd og gåsehud hos et menneske, der fik en enkelt oral dosis af DMAA på 3 mg/kg legemsvægt (svarende til 210 mg til en person på 70 kg). Det var den eneste dosis, der blev undersøgt (Marsh *et al.* (1951) citeret af Venhuis & de Kaste 2012).

### 6.2.1 Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse hos mennesker

I en undersøgelse af stoffets kinetik udført af Schilling *et al.* (2013) fik 7 raske mænd (gennemsnitsalder 27 år, gennemsnitsvægt 79 kg) en enkelt oral dosis på 25 mg DMAA. Forsøgspersonerne blev fulgt i 24 timer. Mændene var ikke-rygere og led ikke af hjerte-karsygdomme eller metaboliske sygdomme. Forsøgspersonerne blev bedt om ikke at indtage kosttilskud med DMAA 72 timer før testen og at undgå anstrengende fysisk aktivitet 36 timer før testen. De havde fastet 8 timer før forsøget gik i gang. De var i laboratoriet de første 8 timer, hvor de ikke var fysisk aktive og blev bedt om at have minimal fysisk aktivitet i resten af forsøgsperioden. Stoffet blev målt i blodet efter ca. 8 minutter. Den højeste koncentration i blodet blev målt 3-5 timer efter indtagelsen. Den gennemsnitlige biologiske halveringstid var på 8,45 timer. Forfatterne så en statistisk signifikant stigning i hjerterefrekvensen, der 12 timer efter indtagelsen var 69 slag per minut mod 61 før forsøgets begyndelse. Hverken det systoliske eller diastoliske blodtryk var påvirket. Der sås en statistisk signifikant stigning i hudtemperaturen 12 timer efter indtaget. Undersøgelsen blev finansieret af firmaet USPlabs, som producerer kosttilskud med indhold af DMAA.

I en anden undersøgelse fandt man, at stoffet udskilles uomdannet i urinen. Der kunne måles DMAA i urinen i 80 og 105 timer hos to mænd, der havde indtaget en enkelt dosis af et kosttilskud med et indhold af 40 mg DMAA. Den højeste mængde i urinen blev fundet fire timer efter indtagelsen (Perrenoud *et al.* 2009).

### 6.2.2. Kliniske undersøgelser

I tabel 1 gives en beskrivelse af udførte forsøg og udvalgte parametre fra kliniske undersøgelser udført med DMAA som rent stof, eventuelt kombineret med koffein, eller med DMAA-holdige kosttilskud som . DTU Fødevareinstituttet har specielt fokuseret på at beskrive effekter på hjerterefrekvens og blodtryk, fordi stoffet har effekt på det sympatiske nervesystem og der er set påvirkning af disse parametre i indberetninger om skadelige virkninger af DMAA. Alle de nævnte undersøgelser er udført af en enkelt forskergruppe, hvis forskning er finansieret af firmaet ligesom en del af forskerne har arbejdet som konsulenter for firmaet.

Tabel 1 beskriver kliniske undersøgelser udført med 1,3-dimethylamylamin (DMAA) alene eller kombineret med koffein samt undersøgelser af kosttilskuddene og , som indeholder DMAA. I tabellen er referencerne (ref.) nummereret på følgende måde: Ref. nr. 1: Bloomer

et al. (2011), ref. nr. 2.: Farney et al. (2012), ref. nr. 3: Whitehead et al. (2012) og ref. nr. 4: Bloomer et al. (2013).

Uderågte stoffer	Design, doser og forågelånge	Beskrivelse af forågepersoner	Resultater	DTUs kommentarer	Ref. nr
Koffein og DMAA ("geranamine") alene eller i kombination.	Dobbeltblindet overkrydningsforsøg. En enkelt dosis af teststoffet givet i en kapsel på 5 forskellige dage. Teststoffer: 250 mg koffein, 50 eller 75 mg DMAA, 250 mg koffein + 50 eller 75 mg DMAA. Effekten blev målt 30, 60, 90 og 120 minutter efter indtagelsen. Ingen motion 24 timer før. Målinger foretaget på personer i hvile.	Fem raske mænd (gennemsnitsalder 28 år, gennemsnitlig ugentlig træningsmængde 6 timer) og 5 raske kvinder (gennemsnitsalder 23 år, gennemsnitlig ugentlig træningsmængde 7 timer).	Højeste stigning i systolisk og diastolisk blodtryk (vist i parentes) sammenlignet med før indtag: Koffein: 5% (7%), 50 mg DMAA: 6% (10%), 75 mg DMAA: 12% (13%), Koffein + 50 mg DMAA: 11% (15%), Koffein + 75 mg DMAA: 21% (17%). Hjerterefrekvens var ikke påvirket. Følgende bivirkninger blev rapporteret: Koffein: 1 følte træthed. DMAA (50 mg): 1 følte sig kold, 1 var træt, 2 var svimle. DMAA (75 mg): 1 med prikkende fornemmelse i næsen. Koffein + DMAA (50 mg): 1 appetitløs og meget vågen. Koffein + DMAA (75 mg): 1 var svimmel med noget besværet åndedræt, 1 følte at ørerne var tilstoppede, 1 følte summen og trykken for brystet, 1: lettere passage gennem næsen.	Ved alle målte doseringer og på alle målte tidspunkter var der stigninger i systolisk og diastolisk blodtryk. De højeste værdier blev målt 60-120 minutter efter indtaget. Det ser ud som om, der er dosisafhængig effekt af DMAA. En undersøgelse af stoffets kinetik (Schilling et al. 2013) viste, at DMAA-koncentrationen i blodet var højest 3-8 timer efter indtaget. Derfor er to timers undersøgelse for kort til at afgøre, om DMAA har vist sin maksimale virkning.	1
To kosttilskud	To doser/portioner	6 raske personer fik	Forfatterne finder	Lille antal	2

<p>og i. Begge indeholder DMAA og koffein samt andre ingredienser.</p>	<p>dagligt i 15 dage. Med Indtages 200 mg koffein per dag. Ingen yderligere oplysninger om hvilke doser af DMAA eller andre stoffer, der indtages. Ingen motion 24 timer før. Målinger foretaget på personer i hvile.</p>	<p>1 (4 mænd og 2 kvinder, gennemsnitsvægt 88 kg, systolisk blodtryk: 103, puls: 68, ugentlig træning: 5,1 timer). 7 raske mænd fik (gennemsnitsvægt 84 kg, systolisk blodtryk: 113, puls 60 ugentlig træning: 8,3 timer).</p>	<p>statistisk signifikans stigning i systolisk blodtryk 60, 90 og 120 minutter efter indtag af ... dag 1 (fra 104 til 119 efter 90 minutter, 15% stigning).</p>	<p>forsøgsdeltagere. Data fra mænd og kvinder blandes sammen. Der er 18 kg vægtforskel mellem de to grupper. Ingen placebo-gruppe. Ingen oplysninger om det akutte indtag af DMAA eller koffein. Det systoliske blodtryk var steget 11-12% efter 15 dage med ... og 11-12% med To timers undersøgelse for kort til at afgøre, om DMAA har vist sin maksimale virkning.</p>	
<p>eller kosttilskuddet (DMAA, koffein, creatinmonohydrat, β-alanin, schinzandrol A og arginin α-ketoglutarat). Ingen oplysninger om hvor meget af de enkelte stoffer, der indtages.</p>	<p>Randomiseret, placebo-kontrolleret dobbelblindet forsøgsdesign. I 10 uger indtages 1-3 måleskeer af teststof 30 minutter inden træning. Personerne træner gennemsnitligt 4 gange ugentligt. Kosttilskud indtages kun på dage, hvor der trænes. Gennemsnitligt indtag ... 2,4 måleskeer (variation 1,5-3 måleskeer). Placebo indtag: 1,7 måleskeer (variation: 1-2 måleskeer). Personerne blev bedt om at holde sig fra hård fysisk aktivitet 48 timer før hver testdag. Personerne indtog ikke andre</p>	<p>J ...-gruppen (12 mænd) var gennemsnitligt 23 år, trænede 5,2 timer om ugen og vejede 77 kg. Placebogruppen (13 mænd) var gennemsnitligt 22 år, trænede 4,4 timer om ugen og vejede 81 kg. Yderligere 5 mænd blev rekrutteret, men gennemførte ikke undersøgelsen. En kom til skade ved træning, mens fire ikke fuldførte alle test.</p>	<p>Hjertefrekvensen faldt i begge grupper før og efter 10 ugers indtag, mens det systoliske blodtryk steg fra 118 til 124 (5%) og det diastoliske faldt fra 76-72 (5%) i ... gruppen. Ingen statistisk signifikante forskelle.</p>	<p>Der er ikke oplysninger om hvilke parametre, der anvendes til randomiseringen af forsøgspersonerne. Indtaget af f.eks. koffein og DMAA er ukendt. Forsøgspersonerne indtager forakelig mængde af kosttilskuddene. Man måler ikke på kosttilskuddets virkning i forbindelse med træning. Forsøgspersonerne bliver bedt om at undgå hård fysisk aktivitet 2 dage før testningen. De har derfor ikke indtaget kosttilskuddet i to dage inden de undersøges. Da halveringstiden af DMAA er 8,45 timer (Schilling et al. 2013) er personerne testet på et</p>	<p>3</p>

	<p>kosttilskud, men dog evt. proteinpulver og måltidsættelse under forsøget. Målinger blev foretaget på personer i hvile.</p>			<p>tidspunkt, hvor DMAA ikke har effekt.</p>	
<p>DMAA og koffein indtages alene eller i kombination</p>	<p>Dobbelblindet placebo-kontrolleret undersøgelse. Forsøget varede 12 uger. I første forsøgsuge indtog personerne 1 kapsel/dag. Derefter 2 kapsler/dag (1 kapsel om morgenen og en anden 4-6 timer senere). To kapsler indeholdt placebo (cellulose), koffein 250 mg/dag, DMAA 50 mg/dag eller 250 mg koffein + 50 mg DMAA/dag. Forsøgspersonerne blev bedt om at afstå fra at drikke koffeinholdige drikke og indtage kosttilskud under forsøget. Personerne blev bedt om at afstå fra hård fysisk aktivitet 48 timer før hver testdag. Sidste kapsel blev indtaget dagen før sidste test. Målinger foretaget på personer i hvile.</p>	<p>50 raske unge (23-årige) mænd gennemførte undersøgelsen. Yderligere 16 mænd var rekrutteret, men gennemførte ikke (f.eks. fordi de ikke kom til undersøgelser eller ikke havde tid til at deltage). Fordeling af forsøgspersoner: 11 placebo, 14 koffein, 13 DMAA og 12 koffein + DMAA.</p>	<p>Forfatterne fandt ingen forskelle i hjerterefrekvens, systolisk eller diastolisk blodtryk, hos nogen af forsøgsgrupperne, når de sammenlignede før, uge 6 og uge 12 efter indtaget. Forfatterne skriver, at ingen af forsøgspersonerne rapporterede om bivirkninger.</p>	<p>Personerne i koffein + DMAA-gruppen trænede en time mere ugentligt end placebo-gruppen. Personerne indtog ikke teststofferne i forbindelse med træning. De trænede ikke 48 timer før de blev testet. Den sidste dosis var indtaget 16-18 timer før test. Den højeste mængde stof måles i blodet 3-5 timer efter indtaget og halveringstiden er 8,45 timer (Schilling <i>et al.</i> 2013). Målinger er ikke foretaget på et tidspunkt, hvor DMAA har effekt.</p>	<p>4</p>

**7 Indberetninger af skadevirkninger og beskrivelse af sygdomstilfælde efter indtag af DMAA**  
DTU har fundet mange beskrivelser af skadelige virkninger efter indtag af DMAA-holdige produkter. To giftinformationscentraler, en fra staten Texas i USA og en anden fra staten New South Wales i Australien har publiceret artikler om dette. Disse indberetninger vil blive beskrevet nærmere i det følgende. Det samme vil en spørgeskemaundersøgelse udført blandt soldater i Afghanistan i 2011. Der vil også være gennemgang af, om stoffet kan forårsage leverskade. Endelig er der i den videnskabelige litteratur beskrevet en række tilfælde, hvor der er opstået alvorlig sygdom eller dødsfald efter indtag af DMAA som rusmiddel eller som kosttilskud. Sygdomstilfælde forårsaget af indtag af stoffet som rusmiddel er beskrevet i tabel 2. Sygdomstilfælde forårsaget af indtag af stoffet i kosttilskud er beskrevet i tabel 3. Tabel 4 beskriver to tilfælde, et svensk og et australsk, som er indberettet til myndigheder, men ikke publiceret i den videnskabelige litteratur. Det skal bemærkes, at ikke alle tilfælde, som er rapporteret til myndigheder eller til en giftinformationscentral, vil blive beskrevet i artikler.

#### **7.1 Giftinformationscentral USA, Texas, fra 2010-2011**

Forrester (2013) gennemgik 56 indberetninger om indtagelse af DMAA-holdige produkter fra 2010-2011. Data var registreret af seks giftinformationscentraler, der servicerer ca. 25 millioner mennesker. Henvendelserne var fordelt på 25% i 2010 og 75% i 2011. Der var ingen indberetninger om stoffet i perioden 2000-2009. Hovedparten af henvendelserne 45 tilfælde (80%) drejede sig om produktet mens 8 (14%) drejede sig om . De fleste henvendelser 31 (55%) drejede sig om børn op til 5 år, 10 (18%) henvendelser om børn og unge i alderen 6-19 år og 15 (27%) henvendelser om voksne på 20 år eller derover. I hovedparten af tilfældene 38 (68%) var indtaget ikke sket med forsæt, men f.eks. ved at børn havde indtaget forældrenes produkter. Otte tilfælde var i forbindelse med misbrug eller med mistanke om selvmordsforsøg. I ni tilfælde var bivirkninger sket efter egentlig anvendelse som kosttilskud og i et tilfælde var grunden til indtaget ikke kendt. Der blev i alt rapporteret om 16 tilfælde af skadelige virkninger/bivirkninger, heraf var der i 12 tilfælde alene indtaget et DMAA-holdigt produkt samt eventuelt andre ingredienser i dette. I de tilfælde, hvor personer alene havde indtaget et DMAA-holdigt produkt, var symptomerne: 12 tilfælde af for hurtig hjertefrekvens (tachycardi), seks tilfælde af kvalme, fire tilfælde af opkastning, to tilfælde af ophidselse/uro, tre tilfælde af muskelrysten, et tilfælde af mavesmerter, tre tilfælde af brystmerter, tre tilfælde af svimmelhed, to tilfælde af hovedpine, to tilfælde af forhøjet blodtryk, et tilfælde af forhøjet kreatinfosfokinase, et tilfælde af følelseløshed/lammelse og seks uspecificerede symptomer.

#### **7.2 Giftinformationscentral Australien, New South Wales, fra 2009-2013**

Brown & Buckley (2013) gennemgik indberetninger om skadelige/toksiske virkninger med produkter, der indeholdt DMAA og som var rapporteret til "New South Wales Poisons Information Centre" fra 1. januar 2004 til 12. oktober 2013. Denne giftinformationscentral modtager indberetninger fra halvdelen af Australien. Der var 50 indberetninger med produkter med DMAA, der var rapporteret inden for de foregående 3,5 år. Fem tilfælde var indberettet i 2009, fire i 2010, 12 i 2011 og 29 tilfælde i 2012. I 33 tilfælde var det DMAA-holdige præparat anvendt i forbindelse med bodybuilding eller vægttab. I 16 af tilfældene drejede det sig om anvendelse som rusmiddel, mens der ikke var oplysninger om formålet med anvendelsen i et tilfælde. Mange produkter indeholdt også andre stoffer som f.eks. koffein. I seks tilfælde var DMAA indtaget som et rent stof. I fire tilfælde var der samtidigt indtag af andre præparater/stoffer, som ikke er yderligere specificeret. I de 17 indberetninger, hvor der var oplysninger

om personernes alder, var medianalderen 20 år (variation 15-40 år). Der var flere indberetninger om mænd (28) end kvinder (17) i de tilfælde, hvor kønnet var oplyst. Der var fem tilfælde, hvor børn i alderen 1-3 år ved et uheld havde indtaget produkter med DMAA. Et to-årigt barn fik symptomer som ophidselse/uro og for hurtig hjerterefrekvens (tachycardi), der krævede hospitalsindlæggelse natten over og medicinsk behandling med beroligende medicin. For mindst seks personer varede symptomerne mere end 12 timer. For de fleste indberetninger var det ikke muligt at finde ud af, om der senere havde været yderligere skadevirkninger. Symptomerne var kvalme og opkastning (25 tilfælde), hjertebanken og hurtig hjerterytme (21 tilfælde), hovedpine (otte tilfælde), angst og ophidselse/uro (syv tilfælde), smerte i brystet (to tilfælde), svedudbrud (tre tilfælde), svimmelhed (fire tilfælde), rystelser (tre tilfælde), forhøjet blodtryk (fire tilfælde), søvnløshed (to tilfælde) og negativ påvirkning af centralnervesystemet (depression) (to tilfælde). Symptomer, der forekom i et tilfælde hver: akut hjertesygdom, allergi (anafylaktisk reaktion), krampe, selvmordsadfærd, pause i vejrtrækningen (apnø), muskelspasmer, synsforstyrrelser, diarré, sygelig træthed (lethargi), problemer med at komme af med urinen og tinnitus. Personerne havde indtaget atten forskellige produkter med indhold af DMAA. I otte tilfælde havde personerne indtaget

### 7.3 Skadevirkninger observeret hos soldater i Afghanistan i perioden januar til juli 2011

Læger og militærpersonale på en militærbase observerede, at der hos ellers raske soldater var en del som besvimede og udviklede kramper. De samme soldater drak energidrikke og tog flere kosttilskud samtidig. Der blev udarbejdet en spørgeskemaundersøgelse. Der blev fundet ti tilfælde af skadevirkninger, der muligvis skyldes indtag af kosttilskud og energidrikke. I syv af tilfældene nævnes med indhold af DMAA og koffein. er nævnt i to tilfælde, hvor soldater besvimede, to tilfælde af kramper, to tilfælde af manglende evne til at urinere og et tilfælde med ukontrolleret forhøjet blodtryk og for hurtig hjerterefrekvens (Cassler *et al.* 2011).

### 7.4 Kan DMAA forårsage leverskade?

Der er inden for de sidste tre år beskrevet alvorlig leverskade efter indtagelse af kosttilskuddet I nogle tilfælde så alvorlig, at levertransplantation var nødvendig (Foley *et al.* 2014, Roytman *et al.* 2014, Johnston *et al.* 2016). Der er også beskrevet et dødsfald (Johnston *et al.* 2016). I en artikel omtales syv tilfælde af leverskade hos amerikansk militærpersonale (Foley *et al.* 2014). I en anden 44 andre tilfælde, alle fra Hawaii, som blev opdaget fra 1. april 2013 eller senere (Johnston *et al.* 2016). Roytman *et al.* (2014) beskriver otte tilfælde fra et hospital på Hawaii set fra maj-september 2013. De indgår i de 44 tilfælde, som blev beskrevet af Johnston *et al.* (2016), som forsøgte at finde frem til årsagen til sygdomsudbruddet. Kosttilskuddet har efter FDA's forbud mod salg af produkter med DMAA været markedsført i en reformuleret udgave med nye ingredienser uden DMAA, men stadigvæk under navnet med yderligere tilføjelser til handelsnavnet (Roytman *et al.* 2014, Johnston *et al.* 2016). På Hawaii blev der i perioden januar til september 2013 solgt både med og uden DMAA. Af de 36 personer, der kun havde indtaget i de sidste to måneder før de blev syge, havde 27 personer (75%) kun indtaget kosttilskud uden DMAA, tre (8%) havde indtaget produkter med og uden DMAA, en havde alene indtaget den DMAA-holdige version og i fem tilfælde var sammensætningen ikke kendt. FDA har advaret producenten af kosttilskuddet om, at aegelin, der findes i den nye version, er et nyt stof, som er ulovligt at anvende i kosttilskud. Der er ikke klarhed over, om det er aegelin eller andre ingredienser, der har været årsag til leverskaderne (Johnston *et al.* 2016). Foley *et al.* (2014) er af den overbevisning, at skaderne skyldes DMAA, men

har ikke været klar over, at der kan have været forskellige formuleringer af kosttilskuddet på markedet samtidig. De har derfor ikke analyseret, om patienterne indtog med eller uden DMAA.

### 7.5 Tilfælde af skadelige virkninger efter indtagelse af DMAA som rusmiddel

I tabel 2 giver en oversigt over tilfælde af skadelige virkninger/toksiske virkninger efter indtagelse af DMAA som rusmiddel. Alle de beskrevne tilfælde er fra et hospital i New Zealand, der servicerer 490.000 mennesker. Det første tilfælde i tabellen (Gee *et al.* 2010) er også beskrevet i DTU Fødevarerinstitutionens risikovurdering fra 2011. I alle fire tilfælde har personerne fået en hjerneblødning. Ifølge Gee *et al.* (2010) er hjerneblødning meget sjældent forekommende hos personer under 45 år (mindre end 1,9 tilfælde per 100.000 person per år) medmindre der er en bagvedliggende årsag f.eks. forekomst af aneurismer (lokaliseret udvidelse af pulsåren) eller lignende. Sådanne årsager er ikke fundet i disse tilfælde.

Tabel 2 beskriver tilfælde af skadelige virkninger efter indtagelse af 1,3-dimethylamylamin (DMAA) som rusmiddel. I tabellen er referencerne (ref.) nummereret på følgende måde: Ref. nr. 5: Gee *et al.* (2010) og ref. nr. 6: Gee *et al.* (2012).

Beskrivelse af patienten	Beskrivelse af DMAA-holdigt produkt	Beskrivelse af symptomer og kliniske fund	Ref. nr.
21-årig ung mand indtog DMAA (99,9% rent). Manden var ikke disponeret for at få hjerneblødninger.	Indtog kort før midnat ca. 550 mg DMAA (indholdet i produktet analyseret efterfølgende) samtidig med en koffeintablet (150 mg koffein). Inden da havde han drukket en øl.	Inden for 30 minutter fik han hovedpine. Senere blev han forvirret, kunne ikke holde på urinen og kastede op i 2-3 timer. Kl. 18 næste aften kom han på hospitalet. Ved undersøgelsen var han konfus, hans tale var uklart og han havde lammelse i kroppens og ansigtets ene side. Ved nærmere undersøgelser fandt man hos patienten en stor blødning i hjernens basalganglie.	5
23-årig kvinde indtog DMAA	To tabletter. Indholdet i en tablet blev målt til: 66 mg DMAA, 84 mg koffein og phenylethylamin.	30 minutter efter indtagelsen: Pludselig voldsom hovedpine, svimmelhed, opkastninger, ufrivillige rystelser af arme og ben. På skadestuen var hun ophidset/uroilig og blodtrykket var forhøjet. Hjerneblødning påvist ved scanning.	6
36-årig mand indtog DMAA sammen med alkohol	Produktet indeholdt ifølge ingredienslisten 50 mg DMAA. Han indtog ¼ af pakken. Uklart om det svarer til 12,5 mg DMAA.	Kort tid efter indtagelsen blev han euforisk. En time efter fik han voldsom hovedpine, følte svaghed i højre hånd, fik usikker gang og gik i seng. Næste morgen var han lammet i ansigtets venstre side og følte svaghed i kroppens venstre side. Hjerneblødning blev påvist ved scanning. Han blev ikke opereret, men blev gradvis bedre efter 2 uger. En urinprøve var positiv for DMAA, ethanol, nikotin og paracetamol 17 timer efter indtagelsen.	
41-årig mand drak et hvidt pulver rørt op i vand i en bar.	Der er ikke oplysninger om DMAA-indholdet i produktet, men stoffet blev fundet i en blodprøve.	30 minutter efter kollapsede han med voldsom hovedpine og kastede op. På skadestuen var han forvirret og var ophidset/uroilig. Hans blodtryk var meget højt og kropstemperaturen unormalt lav. Hjerneblødning påvist ved scanning. Der blev målt DMAA (2,3 mg/l) i en blodprøve taget 2	

		timer efter indtagelsen. Der blev ikke påvist andre stoffer end spormængde af cannabis i urinen. Efter 2 dage på hospitalet blev han hjemsendt uden hovedpine og uden neurologiske symptomer.	
--	--	---	--

### 7.6 Tilfælde af skadelige virkninger efter indtagelse af DMAA i kosttilskud

I tabel 3 ses en oversigt over tilfælde af skadelige virkninger/toksiske virkninger efter indtagelse af kosttilskud med indhold af 1,3-dimethylamylamin (DMAA). Tilfældene i denne tabel er blevet beskrevet i den videnskabelige litteratur. Tilfældet beskrevet af Salinger *et al.* (2011) blev også omtalt i risikovurderingen fra 2011. Der er ingen oplysninger om, hvor meget DMAA, der er indtaget.

Tabel 3 Oversigt over skadelige virkninger efter indtagelse af kosttilskud med indhold af 1,3-dimethylamylamin (DMAA). I tabellen er referencerne (ref.) nummereret på følgende måde: ref. nr. 7: Salinger *et al.* (2011), ref. nr. 8: Eliason *et al.* (2012), ref. nr. 9: Young *et al.* (2012), ref. nr. 10: Archer *et al.* (2015), ref. nr. 11: Kamatovskaia *et al.* (2015), ref. nr. 12: Smith *et al.* (2014) og ref. nr. 13: Eigallab *et al.* (2014).

Beskrivelse af tilfældet	Beskrivelse af DMAA-holdigt kosttilskud	Beskrivelse af symptomer og kliniske fund	Ref. nr.
24-årig mand	Kosttilskud indtaget i 1,5 gange anbefalet dosis.	Manden kom til skadestuen en time efter indtagelsen af . Symptomer: Hovedpine, hjertebanken, kvalme/opkastninger og smerter i brystet. Hjerterefrekvens og blodtryk var væsentligt forhøjet. Der var væske i lungeme (Jungeødem). Diagnosen var en alvorlig effekt på hjertet (Takotsubos cardiomyopati). Patienten var hospitalet indlagt i 14 dage. En måned efter indlæggelsen eller hjemsendelsen (det fremgår ikke klart) var hans hjertefunktion normaliseret.	7
22-årig mandlig soldat (i glimrende fysisk form)	Soldaten havde taget et kosttilskud i den anbefalede dosering i ca. 4 uger. Kosttilskuddet indeholdt bl.a. DMAA, to aminosyrer ( $\beta$ -alanin og arginin), $\alpha$ -ketoglutarat, koffein og kreatin. Han tog ikke andre kosttilskud. Navnet på produktet er ikke nævnt, men indholdet passer på	Efter 10 minutters løb fik manden krampe i benene og blev derefter bevidstløs uden puls. Der blev givet hjertemassage og kunstigt åndedræt. Han blev bragt på hospitalet, hvor han blev erklæret død efter 4-timers genoplivningsforsøg. Ved ankomsten til hospitalet blev der målt forhøjet legemstemperatur (40,8 °C). Klinisk-kemiske undersøgelser viste bl.a. tegn på nyrsvigt. Lufttemperaturen på 23 °C var ikke på et niveau, hvor man forventer hedeslag. Der blev påvist DMAA og koffein i blodprøver, men ingen tegn på misbrug af narkotiske stoffer eller alkohol. Blodets indhold af koffein var ikke på et niveau, hvor det i sig selv kunne have været årsag til dødsfaldet.	8
32-årig kvindelig, afrikansk-amerikansk soldat (lettere overvægtig).	Soldaten var for nylig begyndt på at indtage kosttilskud for at tabe sig. Der blev fundet to	Kvinden fik åndenød og krampe i benene. Man kunne ikke komme i kontakt med hende og der blev konstateret hjerrestop. Der blev givet hjertemassage og kunstigt åndedræt. Hun blev bragt til hospitalet, hvor det lykkedes at få hjertet i gang igen.	



heterocycgot for segjcelleanæmi)	kosttilskud i hendes bil. Det antages, at hun indtog begge. Begge kosttilskud indeholdt DMAA. Indholdsstofferne i det ene passer på sammensætningen af	Der blev konstateret shock, for lavt blodtryk, for hurtig hjertefrekvens (tachycardi), forhøjet legemstemperatur (40,6 °C) og tørre slimhinder. Klinisk-kemiske undersøgelser viste tegn på metabolisk acidose, nyreavigt, forstyrret leverfunktion og tegn på blodprop (intravaskulær koagulation). Blodprøver udtaget 4 dage efter indlæggelsen var positive for DMAA og koffein og negative for paracetamol, ethanol, salicylater og narkotiske stoffer. Lufttemperaturen på 23 °C var ikke på et niveau, hvor man forventer hedeslag. Kvinden forblev bevidstløs og udviklede organsvigt, herunder leversvigt. Efter en uge blev hun overført til et andet hospital for at få foretaget en levertransplantation. Hun døde af blodforgiftning 5 uger efter hun kollapsede.	
28-årig mandlig soldat	Soldaten havde i ca. tre uger taget et kosttilskud med indhold af geraminine (DMAA), schizandrol A, koffein, β-alanin, kreatin og L-arginin α-ketoglutarat). Han tog om morgenen 27. maj 2011 den max. anbefalede daglige dosis/dag (3 måleskeer), hvorefter han gennemførte sit daglige vægttræningsprogram.	Efter træning forværredes hans hovedpine. Om aftenen var den lokaliseret til en skarp smerte bag højre øje. Han faldt om aftenen i en kort søvn, men vågnede med føleforstyrrelser i venstre halvdel af kroppen, svaghed og manglende evne til at koordinere bevægelser. Der blev påvist nedsat muskelstyrke i venstre side. Hjerneblødning blev påvist ved scanning. Der blev målt forhøjede leverenzzymer. Negativ urintest for narkotiske stoffer. Legemstemperatur og blodtryk var normale. Under hans korte hospitalsophold var der let forbedring i hans føleforstyrrelse. Han blev overført til genoptræning.	9
30-årig kvinde (uden tidligere kendt sygdom eller misbrug af rusmidler)	Kvindens familie oplyste, at hun kom to måleskeer af kosttilskuddet i den vandflaaske, som hun drak af under London Marathon.	Kvinden kollapsede efter at have løbet 40 km. Hun blev fundet bevidstløs med hjertestop og med blod om munden. Hun fik behandling med hjertestarter og iltmaske og blev bragt til hospitalet, hvor hun blev forsøgt genoplivet, men hendes liv stod ikke til at redde. Legemstemperaturen blev målt til 38,9 °C på hospitalet. Der blev påvist DMAA, koffein, ethanol, diazepam og pseudoefedrin, men ingen narkotiske stoffer i en blodprøve udtaget efter døden var indtrådt. Obduktionen viste fund som ved akut hjertestop. Patientens død skyldtes ifølge retsmedicineren/embedslægen ekstrem anstrengelse kombineret med samtidig indtagelse af DMAA.	10
21-årig mand (uden hjertesygdom i familien)	Manden havde for første gang taget et kosttilskud med indhold af DMAA. Han tog også proteinpulver. Det DMAA-holdige kosttilskud blev solgt i fysiske butikker og på	Han fik hjertestop, da han trænede i et motionscenter. Han fik stød med en automatisk hjertestarter - en behandling, der fortsatte på hospitalet, hvor blodcirkulationen vendte tilbage, men hvor han fortsat var bevidstløs. Elektrokardiogrammet tydede på manglende blodtilførsel til hjertet eller betændelse i hjertemuskulaturen. Undersøgelse af urinen var negativ for illegale narkotiske stoffer. Han brugte ikke anabolske steroider.	11

	Internettet i USA. Firmaet havde ikke fået brev fra FDA om forbud mod salg af DMAA, som andre producenter af DMAA-holdige produkter havde fået på dette tidspunkt.	Intet koffeinindtag på dagen, hvor han blev syg. Da han kom til bevidsthed klagede han over synsforstyrrelser. Scanning viste skader i navngivne hjerneområder som følge af manglende ilttilførsel. Patienten fik indopereret en defibrillator og blev hjemsendt. Ingen tegn på eftervirkninger 4 måneder efter hjertestoppet, hvor han var tilbage på college.	
22-årig hvid mand (uden personlige eller familiære risikofaktorer for hjerte-karsygdom)	Manden havde i 3 uger inden han blev syg (september 2012) dagligt taget to kosttilskud ( og indeholder bl.a. <i>Citrus aurantium</i> . Manden har bl.a. indtaget DMAA, koffein og <i>C. aurantium</i> .	Manden havde brystmerter, som var begyndt dagen før, da han trænede basketball. Han indtog ikke tobak, alkohol eller illegale stoffer. Et elektrokardiogram viste sinusarytmi. En blodprop sad i kar, der bringer blodforsyning til hjertemuskulaturen. Patienten fik medicinsk behandling for at opløse blodproppen og blev udskrevet efter 6 dage. Tre måneder og et år og tre måneder efter havde han ikke men efter blodproppen.	12
37-årig mand	Han havde i 3 dage indtaget 2 måleskeer af et kosttilskud indeholdende DMAA og koffein.	Han fik akut opstået utydelig tale, lammelse i venstre side og unormal gang. Natten inden havde han drukket to glas vin. Om morgenen havde han indtaget kosttilskuddet inden træning og de neurologiske symptomer var indtrådt efter samleje. Forhøjet blodtryk og fund af en blødning i hjernen. Han blev udskrevet med let lammelse.	13

**7.7 Tilfælde af skadelige virkninger efter indtagelse af DMAA beskrevet af myndigheder**  
 Tabel 4 giver en oversigt over enkelte tilfælde af skadelige virkninger beskrevet ved anvendelse af DMAA eller præparater, som indeholder dette stof. Oplyningerne stammer fra informationer fra to myndigheder og er ikke publiceret i den videnskabelige litteratur.

Beskrivelse af tilfældet	Navn på DMAA-holdigt produkt	Nærmere beskrivelse af tilfældet	Reference
22-årig svensk mand	Kosttilskuddet	Han fik hjertestop, da han trænede i et motionscenter. Han kom på hospitalet og hjertekirurgi reddede hans liv.	EU-Kommissionen (2012)
Minearbejder (ingen yderligere informationer)	DMAA købt på internettet	2. august 2012 konstaterede retsmedicineren/embedslægen, som holder ligsyn ved mistænkelige dødsfald i Western Australia State, at minearbejderen døde af at indtage DMAA.	Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration 2012

## 8. Risikokarakterisering

i, firmaet, der bl.a. står bag kosttilskuddet , har hævdet, at DMAA var naturligt forekommende i planten rosenengeranie (*Pelargonium graveolens*) og i produkter udvundet heraf f.eks. geraniumolie. Firmaet har finansieret kemiske undersøgelser, som har fundet stoffet i planten og olien. Undersøgelser af forskere, der ikke har fået finansiel støtte fra firmaet, har ikke kunnet påvise

forekomst af DMAA i planten eller produkter herfra. FDA har konkluderet, at DMAA er et syntetisk fremstillet stof efter at have gennemgået samtlige kemiske undersøgelser. Mennesker har derfor aldrig tidligere været eksponeret for nogen mængder af stoffet via fødevarer.

DMAA har en fortid som det aktive stof i et lægemiddel. Firmaet bag lægemidlet stoppede salget for mange år siden. Dette lægemiddel er blevet appliceret i næsehulen for at modvirke tilstoppet næse. DMAA påvirker det sympatiske nervesystem, hvorved blodkarrene trækker sig sammen, så bl.a. blodtrykket stiger. Der er næsten ikke publiceret undersøgelser om stoffets mulige farmakologiske og toksikologiske effekter i forbindelse med, at stoffet blev godkendt som lægemiddel. Som lægemiddel er det beregnet, at en enkelt dosis på 0,6 mg DMAA blev appliceret i næsehulen. Heraf er en ukendt mængde passeret til mave-tarmkanalen. Det har været anbefalet at stoppe behandlingen med lægemidlet ved bivirkninger som hovedpine, nervøsitet, mental stimulation eller muskelrystelser.

DMAA har aldrig været godkendt som lægemiddel til indgivelse oralt (gennem munden). Den anbefalede enkelt dosis for DMAA-holdige kosttilskud varierer fra 1,2-285 mg DMAA. Denne dosis er mindst to til 475 gange højere end den mængde, der blev givet som lægemiddel. Firmaet bag har aldrig oplyst om indholdet af DMAA i kosttilskuddet. En dages dosis af kosttilskuddet er målt til at indeholde 27,6 mg eller 36 mg DMAA, mens en anden undersøgelse har fundet et indhold på 142,25 mg i en portion.

Der er ikke publiceret nye toksikologiske undersøgelser i forsøgsdyr for at undersøge sikkerheden ved stoffet i forbindelse med, at DMAA blev introduceret som ingrediens i kosttilskud i doser, der var meget højere end mennesker tidligere havde været udsat for.

I en undersøgelse, hvor unge mænd indtog 25 mg DMAA, blev stoffet tidligst målt i blodet efter ca. 8 minutter. Den højeste koncentration blev målt 3-5 timer efter indtagelsen. Den gennemsnitlige halveringstid for DMAA i blodet var 8,45 timer. Stoffet udskilles uomdannet i urinen, hvor den højeste mængde af DMAA blev målt fire timer efter indtagelse og stoffet blev påvist i op til 105 timer.

Den akutte virkning af en enkelt dosis af 50 eller 75 mg DMAA og 250 mg koffein, givet alene eller i kombination, blev fulgt i to timer på forsøgspersoner i hvile. Ved den laveste dosis på 50 mg DMAA følte to ud af ti forsøgspersoner sig svimle, en følte sig træt og en følte sig kold. Det systoliske blodtryk og det diastoliske blodtryk var steget henholdsvis 6 og 10% sammenlignet med tiden inden dosering. Ved 75 mg DMAA og 250 mg koffein var en forsøgsperson svimmel med besværet åndedræt og en følte trykken for brystet. Der blev set en dosis-afhængig virkning på blodtrykket. Koffein forstærkede den akutte virkning af DMAA. Undersøgelsens længde på to timer er utilstrækkelig til at vurdere den maksimale effekt af indtaget, eftersom den højeste mængde af DMAA i blodet først måles efter 3-5 timer. Den omtalte kliniske undersøgelse og alle andre publicerede kliniske undersøgelser er finansieret af producenten af . Fiere af disse undersøgelser er designet på en måde, så skadelige effekter ikke vil blive opdaget f.eks. ved at stoffets virkning undersøges så længe efter indgivelsen, at der ikke vil være målbare effekter. Ingen undersøgelser er udført i forbindelse med fysisk træning, selvom en del alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald, er observeret hos personer, der indtog DMAA-holdige kosttilskud i tilslutning til fysisk aktivitet. Ingen af de kliniske undersøgelser kan bruges til at finde et sikkert niveau af DMAA.

Alvorlige toksiske virkninger er set efter indtag af DMAA i kosttilskud og som rusmiddel. I nogle tilfælde var det første gang personen indtog DMAA. Mange af de skadelige virkninger er knyttet til stoffets indvirkning på hjerte-karsystemet: forhøjet blodtryk, forøget hjerterefrekvens/puls, uregelmæssig hjerterytme (hjerterytm), kortåndethed, svimmelhed, en følelse af at brystet snører sig sammen, blodpropper hjerneblødning og dødsfald. Der er også set påvirkning af nervesystemet og psykologiske tilstande f.eks. muskelrystelser, angst uro og opstemthed. Andre bivirkningsindberetninger har koblet DMAA i et navngivent kosttilskud sammen med leverskader. De fleste tilfælde blev observeret med den version af kosttilskuddet, der ikke indeholdt DMAA, men en person ud af 36 adspurgte havde alene indtaget det DMAA-holdige kosttilskud. Det kan derfor ikke udelukkes, at DMAA også kan forårsage leverskade.

Det kan konkluderes, at DMAA kan forårsage alvorlige skadevirkninger, herunder dødsfald. Samtidig indtagelse af koffein kan forstærke stoffets virkninger. Indtagelse i forbindelse med fysisk træning kan formodentlig forstærke de skadelige effekter, men der er også set alvorlige skadevirkninger hos mennesker, der ikke indtog stoffet i forbindelse med fysisk aktivitet. Stoffet har aldrig været godkendt som lægemiddel til oral anvendelse. Indtaget af DMAA i en enkelt dosis fra kosttilskud er langt højere (mindst 2-475 gange) end den dosis man applicerede i næsehulen, når stoffet blev anvendt som lægemiddel. Sikkerheden af stoffet ved oral indgivelse er aldrig blevet undersøgt i forsøgsdyr eller i velgennemførte undersøgelser i mennesker. Der er ingen data, som kan bruges til at fastsætte en sikker dosis af DMAA.

#### **9. Risikohåndtering**

Anvendelse af DMAA i kosttilskud er blevet forbudt af myndigheder i EU-lande, USA, Canada, Australien og New Zealand. I nogle lande har DMAA været anvendt som rusmiddel. Denne anvendelse er også blevet forbudt.

#### **10. Referencer**

Archer JRH, Dargan PI, Lostia AM, van der Walt J, Henderson K, Drake N, Sharma S, Wood DM, Walker CJ, Kicman AT (2015) Running an unknown risk: a marathon death associated with the use of 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Drug Testing and Analysis* 7: 433-438.

Austin KG, Travis J, Pace G, Lieberman HR (2014) Analysis of 1,3 dimethylamylamine concentrations in Geraniaceae, geranium oil and dietary supplements. *Drug Testing and Analysis* 6: 797-804.

Australian Government, Department of Health, Therapeutics Goods Administration. The TGA decision to ban DMAA. Publiceret 3. August 2012 <https://www.tga.gov.au/behind-news/tga-decision-ban-dmaa>

Bloomer RJ, Farney TM, Harvey IC, Alleman RJ (2013) Safety profile of caffeine and 1,3-dimethylamylamine supplementation in healthy men. *Hum Exp Toxicol* 32, 11: 1126-1136.

Bloomer RJ, Harvey IC, Farney TM, Bell ZW, Canale RE (2011) Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. *Physician Sportsmed* 39, 3: 111-120.

- Brown JA, Buckley NA (2013) Toxicity from bodybuilding supplements and recreational use of products containing 1,3-dimethylamylamine. *Med J Australia* 198, 8: 414-415.
- Cassler NM, Sams R, Cripe PA, McGlynn AF, Perry AB, Banks BA (2013) Patterns and perceptions of supplement use by U.S. marines deployed to Afghanistan. *Mil Med* 178, 6: 659-664.
- Di Lorenzo C, Moro E, Dos Santos A, Uberti F, Restani P (2013) Could 1,3 dimethylamine (DMAA) in food supplements have a natural origin? *Drug Testing and Analysis* 5, 2: 116-21.
- Egailab J, Glover R, Bhupali D, Gordon D, Kirchoff-Torres K (2014) Intracerebral hemorrhage associated with dietary supplement containing DMAA. *Neurology* 82, 10, Supplement P5.134. (Abstract fra poster).
- Eilason MJ, Eichner A, Cancio A, Bestervelt L, Adams BD, Deuster PA (2012) Case reports: death of active duty soldiers following ingestion of dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Mil Med* 177, 12: 1455-1459.
- EISOhly MA, Gui W, Tolbert C, EISOhly KM, Murphy TP, Avula B, Chittiboyina AG, Wang M, Khan IA, Min Y, Guo D, Zhang WD, Sug J (2015) Methylhexanamine is not detectable in *Pelargonium* or *Geranium* species and their essential oils: A multi-centre investigation. *Drug Testing and Analysis* 7: 645-654.
- EISOhly MA, Gui W, EISOhly KM, Murphy TP, Weerasooriya A, Chittiboyina AG, Avula B, Khan I, Eichner A, Bowers LD (2012) Pelargonium oil and methyl hexanamine (MHA): Analytical approaches supporting the absence of MHA in authenticated *Pelargonium graveolens* plant material and oil. *J Anal Toxicol* 36, 7: 457-471.
- EU-Kommissionen (European Commission) (2016) RASFF <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=searchResultList> (søgt på hjemmesiden 19. maj 2016)
- EU-Kommissionen (European Commission) (2015) RASFF for safer food — The Rapid Alert System for Food and Feed - 2014 annual report. Health and Food Safety – 2015. [http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff\\_annual\\_report\\_2014.pdf](http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff_annual_report_2014.pdf)
- EU-Kommissionen (European Commission) (2014) RASFF — The Rapid Alert System for Food and Feed - 2013 Annual report. Health and Consumers. [http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff\\_annual\\_report\\_2013.pdf](http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff_annual_report_2013.pdf)
- EU-Kommissionen (European Commission) (2013) RASFF — The Rapid Alert System for Food and Feed - 2012 Annual report. Health and Consumers. [http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff\\_annual\\_report\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/safety/rasff/docs/rasff_annual_report_2012_en.pdf)

EU-Kommissionen (European Commission) (2012) RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed). RASFF Alert. Original Notification. Subject: Unauthorised 1,3-dimethylamylamine (DMAA) in food supplement from the United States, via the Netherlands. 11 juni 2012 (Information modtaget fra Fødevarestyrelsen).

Farney TM, McCarthy C, Canale RE, Allman RJ, Bloomer RJ (2012) Hemodynamic and hematologic profile of healthy adults ingesting dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine and caffeine. *Nutrition and Metabolic Insights* 5: 1-12.

Fleming HL, Ranaivo PL, Simone PS (2012) Analysis and confirmation of 1,3-DMAA and 1,4-DMAA in Geranium plants using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry at ng/g concentrations. *Analytical Chemistry Insights* 7: 59-78.

Foley S, Butlin E, Shields W, Lacey B (2014) Experience with OxyELITE Pro and acute liver injury in active duty service members. *Digest Dis Sci* 59: 3117-3121.

Forrester MB (2013) Exposures to 1,3-dimethylamylamine containing products reported to Texas poison centers. *Hum Exp Toxicol* 32, 1: 18-23.

Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S (2012) Use of recreational drug 1,3-dimethylethylamine (DMAA) associated with cerebral hemorrhage. *Ann Emerg Med* 60: 431-434.

Gee P, Jackson S, Easton J (2010) Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. *The New Zeal Med J* 123, 1327: 124-127.

Geyer H, Braun H, Burke LM, Stear SJ, Castell LM (2011) A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sport nutrition foods and ergogenic aids for health and performance - Part 22. *Br J Sports Med* 45: 752-754.

Johnston DI, Chang A, Viray M, Chatham-Stephens K, He H, Taylor E, Wong LL, Schier J, Martin C, Fabricant D, Salter M, Lewis L, Park SY (2016) Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ - Hawaii, 2013. *Drug Testing and Analysis* 8: 319-327.

Karnatovskaia LV, Leoni JC, Freeman ML (2015) Cardiac arrest in a 21-year-old man after ingestion of 1,3-DMAA-containing workout supplement. *Clin J Sport Med* 25, 1: e23-e25.

Kelleher C, Fox J, Christie R, Bowden M, Lalor K, O'Donnell C (2011) An overview of new psychoactive substances and the outlets supplying them. National Advisory Committee on Drugs. [http://www.nacd.ie/publications/Head\\_Report2011\\_overview.pdf](http://www.nacd.ie/publications/Head_Report2011_overview.pdf)

Li JS, Chena M, Li ZC (2012) Identification and quantification of dimethylamylamine in Geranium by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical Chemical Insights* 7: 47-58.

Lisi A, Hasick N, Kazlauskas R, Goebel C (2011). Studies of methylhexanamine in supplements

and geranium oil. *Drug Test. Analysis* 3: 873-876.

Lopez-Avila V, Zorio M (2013) Identification of methylhexanamine by GC high-resolution TOFMS and soft ionization. *Forensic Sci Int* 231: 113-119.

Miya TS, Edwards D (1953) A pharmacological study of certain alkoxyalkylamines. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. XLII, 2: 107-110.

Pawar RS, Tamta H, Ma J, Krynitsky AJ, Grundel E, Warner WG, Rader JI (2013) Updates on chemical and biological research on botanical ingredients in dietary supplements. *Anal Bioanal Chem* 405: 4373-4384.

Perrenoud L, Saugy M, Saudan C (2009) Detection in urine of 4-methyl-2-hexanamine, a doping agent. *J Chromatogr B* 877: 3767-3770.

Ping Z, Jun Q, Qing L (1996) A study of the chemical constituents of geranium oil. *Guizhou Gongxueyaun Xuebao* 25, 1: 82-85.

Roytman MM, Porzgen P, Lee CL, Huddleston L, Kuo TT, Bryant-Greenwood P, Wong L, Tsai N (2014) Outbreak of severe hepatitis linked to weight-loss supplement OxyELITE Pro. *Am J Gastroenterol* 109: 1296-1298.

Sallinger L, Daniels B, Sangalli B, Bayer M (2011) Recreational use of body-building supplement resulting in severe cardiotoxicity. *Clin Toxicol* 49, 6: 573-574.

Schilling BK, Hammond KG, Bloomer RJ, Presley CS, Yates CR (2013) Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. *BMC Pharmacology and Toxicology* 14: 52.

Smith TB, Staub BA, Natarajan GM, Lasorda DM, Poornima IG (2014) Acute myocardial infarction associated with dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine and *Citrus aurantium*. *Tex Heart Inst J* 41, 1: 70-72.

Thevis M, Sigmund G, Geyer H, Schänzer W (2010) Stimulants and doping in sports. *Endocrinol Metab Clin N Am* 39: 85-105.

US Food and Drug Administration (FDA) (2015) FDA takes action to protect consumers from potentially dangerous dietary supplements. (hjemmesiden blev besøgt 6. juni 2016)  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473099.htm>

US Food and Drug Administration (FDA) (2013a) DMAA in dietary supplements. 16 July 2013  
<http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/ProductsIngredients/ucm346576.htm> (hjemmesiden blev besøgt 17. maj 2016)

**US Food and Drug Administration (FDA)(2013b) Response letter to USP Labs LLC concerning DMAA**  
<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeoffoods/cfsan/cfsanfoiaelectronicreadingroom/ucm350199.htm>

**Venhuis BJ, de Kaste D (2012) Scientific opinion on the regulatory status of 1,3-dimethylamylamine (DMAA) European Journal of Food Research & Review 2, 4: 93-100.**

**WADA (Det Internationale Antidopingagentur) (2010) Prohibited 2010 Prohibited list International Standard** [https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2010\\_EN.pdf](https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf)

**WADA (Det Internationale Antidopingagentur) (2009) 2010 Prohibited List - Summary of Major Modifications 19. September 2009.** [https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA\\_Summary\\_of\\_Modifications\\_2010\\_EN.pdf](https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_Summary_of_Modifications_2010_EN.pdf)

**Whitehead PN, Schilling BK, Farney TM, Bloomer RJ (2012) Impact of a dietary supplement containing 1,3-dimethylamylamine on blood pressure and bloodborne markers of health: a 10-week intervention study. Nutrition and Metabolic Insights 5: 33-39.**

**Young C, Oladipo O, Frasier S, Putko R, Chronister S, Marovich M, (2012) Hemorrhagic stroke in young healthy male following use of sports supplement . Mil Med 177, 12: 1450-1454.**

**Zhang Y, Woods RM, Breitbach ZS, Armstrong DW (2012) 1,3-Dimethylamine (DMAA) in supplements and geranium products: natural or synthetic? Drug Testing and Analysis 4, 12: 986-90.**