



Notat

Til Fødevarestyrelsen, Kemi og Fødevarekvalitet, Næringsstoffer
Vedr. Anmodning om risikovurdering af piperin til kosttilskud
Fra DTU Fødevareinstituttet

16. januar 2026
DTU DOCX 26/1000172
FVST j. nr. 2025 176715

Forespørgsel

DTU Fødevareinstituttet er 17. december 2025 blevet bedt om at foretage en risikovurdering af tilsætning af en af producenten anbefalet daglig dosis på 4,75 mg piperin til kosttilskud.

DTU bedes medtage alle aldersgrupper i vurderingen.

DTU bedes i tilfælde af en negativ risikovurdering, redegøre nærmere for de negative fysiologiske effekter, som indtaget af fødevaren kan medføre. Angivelse af den procentvise overskridelse af den relevante videnskabelige tærskelværdi bedes angivet for hver aldersgruppe, der risikerer dette.

Hvis der er tilstrækkeligt med data, bedes DTU i risikovurderingen også tage stilling til den maksimale sikre mængde af næringsstoffet, der kan indtages pr. dag.

Der er tale om en anmeldelse i henhold til bekendtgørelse nr. 616 af 2. juni 2025 om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer.

Forespørgslen er vedhæftet to notater om tidligere risikovurderinger af tilsætning af piperin til kosttilskud:

Risikovurdering af piperin, 2,5 mg, i kosttilskud dateret 4. oktober 2019, DTU Fødevareinstituttets j.nr. 19/1030445

<https://foedevarestyrelsen.dk/Media/638191325347070474/Risikovurdering%20piperin%20i%20kosttilskud%20ny.pdf>

Risikovurdering af piperin, 5 mg, i kosttilskud dateret 2. oktober 2019, DTU Fødevareinstituttets j.nr. 19/10333226.

<https://foedevarestyrelsen.dk/Media/638191325511043190/Risikovurdering%20piperin%20i%20kosttilskud.pdf>

Konklusion

For den ansøgte dagsdosis på 4,75 mg piperin bliver MoS ("Margin of Safety") 74 for en voksen på 70 kg, mens MoS varierer fra 13 til 63 (for børn i alderen hhv. 12-24 måneder og 15-17 år). For den ansøgte tilsætning af piperin på 4,75 mg per dagsdosis er grænsen for et sikkert indtag (MoS lig med eller større end 200) overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan derfor ikke udelukkes. Beregningen af MoS er foretaget på baggrund af DTU Fødevareinstituttets risikovurderinger (2019), hvor den kritiske effekt var dosis-afhængige stigninger i kolesterolniveauet i blodet i et 90-dages rotteforsøg.

I Fødevarestyrelsen bekendtgørelse (2025) accepteres en tilsætning af piperin til kosttilskud på 1,75 mg (fremkommet som NOAEL for piperin/sikkerhedsfaktor på 200) x gennemsnitsvægten for en voksen (70 kg)).

Efter instituttets risikovurderinger af piperin i 2019, er der publiceret en oversigtsartikel fra 2021, der beskriver andre toksiske effekter på bl.a. hankønsorganer og sædkvalitet i rotter. På baggrund af disse data fastsætter forfatterne en sundhedsmæssigt baseret grænseværdi på 2,3 mg piperin for tilsætning i kosttilskud til voksne. DTU Fødevareinstituttet vurderer, at et indtag af piperin i kosttilskud i doser på over 2,3 mg per dag kan udgøre en sundhedsmæssig risiko for effekter på den mandlige reproduktion.

Piperin kan øge biotilgængeligheden af andres stoffer, hvilket for nogle stoffer er set i doser på ned til 5 mg per person per dag. Afhængig af doseringen og det toksiske potentiale af de andre tilsatte stoffer kan der forekomme skadelige effekter på mennesker. Der er set to tilfælde af leverskade hos mennesker, der i en periode på ca. 1-3 måneder indtog daglige doser på mellem 2,4-4,75 mg eller 4 mg piperin sammen med curcumin i kosttilskud.

Oversigtsartiklen fra 2021 gennemgik også de tilgængelige dyreforsøg udført i hundyr, hvor der ses skadelige effekter på evnen til at blive drægtig, når piperin gives til hunner inden parringen. Derudover ses et lavere antal embryoner og fostre, når hunnerne doseres under drægtigheden. Der kan ikke ud fra disse undersøgelser fastsættes et niveau, hvor disse effekter ikke ses. DTU Fødevareinstituttet vurderer derfor, at der kan være en sundhedsmæssig risiko ved indtag af kosttilskud med piperin for kvinder, der ønsker at blive gravide eller er gravide.

DTU Fødevareinstituttets tidligere risikovurdering af en anbefalet dosis for voksne på 2,5 mg piperin per dag

DTU Fødevareinstituttets risikovurderinger af piperin fra 2019 tog udgangspunkt i EFSA's vurdering af et dyreforsøg, hvor piperin blev indgivet i foderet i et rotteforsøg, der fulgte OECD's guideline for et 90 dages forsøg i rotter. Forsøget er efterfølgende blevet publiceret (Bastaki *et al.* 2018).

I DTU Fødevareinstituttets risikovurdering fra 2019 om tilsætning af en daglig dosis af 2,5 mg piperin til kosttilskud står der bl.a. om resultaterne i 90 dages forsøget: "Der var små dosis uafhængige ændringer i parametre for hæmatologi, koagulation og klinisk biokemi, der var statistisk signifikante, men disse var inden for historiske kontrolværdier og ansås derfor ikke relevante. Der blev ikke observeret ændringer i organvægte eller relativ organvægte hos hanner og hunner, bortset fra en reduktion i den relative vægt af bitestiklen ved 5 og 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag hos hannerne. Denne ændring var lille og ikke dosisafhængig og derfor af begrænset toksikologisk relevans. En statistisk signifikant og dosisafhængig stigning i kolesterol på 30% og 55% sås hos hanner doseret hhv 15 og 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag. Der blev ikke observeret nogen effekt

på kolesterol hos hunnerne. Baseret på den dosisafhængige stigning i kolesterolniveauer hos hanner i mellem- og højdosis, besluttede EFSA at det laveste dosisniveau på 5 mg piperin/kg legemsvægt/dag skulle betragtes som NOAEL. DTU Fødevareinstituttet er enig i konklusionen.”

Videre beskrives hvordan DTU Fødevareinstituttet er kommet frem til, at 2,5 mg piperin per dag ikke vurderes som en sikker dosis: ”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 NOAEL (for piperin på 5 mg/kg legemsvægt pr dag i rotter) og det anbefalede daglige indtag af piperin. Virksomheden oplyser det anbefalede daglige indtag til at være 2,5 mg/pers/dag, svarende til en eksponering på 0,036 (0,0357) mg/kg legemsvægt pr dag for en voksen på 70 kg. MoS beregnes herefter til ca. 139 [idet $\text{MoS} = \text{NOAEL} (5 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) / \text{eksp.} (0,036 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}) = 138,8$]. For at eksponeringen kan anses for at være uden risiko skal MoS være større end sikkerhedsfaktoren på 200. For den ansøgte tilsætning af piperin på 2,5 mg per daglig dosis er grænsen for et sikkert indtag overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan ikke udelukkes, men risikoen vurderes som meget lav.”

DTU Fødevareinstituttets risikovurdering af piperin fra 2019 indeholdt også et afsnit om biotilgængelighed: ”Piperin øger biotilgængelighed af en række stoffer ved oralt indtag (Badmaev et al., 2000; Butt et al., 2013). Den øget biotilgængelighed skyldes at piperin ændrer tarmens optagelse (absorption) af nogle kemiske stoffer samt forårsager ændringer i nogle af leverens enzymesystemer, som har betydning for omsætningen (metabolismen) af kemiske stoffer i leveren (Bano et al. 1991, Srinivasan et al. 2007). Der kan således forventes en øget optagelse af de andre stoffer i kosttilskuddet. Der gøres opmærksom på at der formentlig også er et øget optag af andre stoffer i maden og drikkevarer.”

Beregning af Margin of Safety (MoS) ved tilsætning af 4,75 mg piperin per dagsdosis til kosttilskud for en voksen på 70 kg.

Et indtag af 4,75 mg piperin per dagsdosis svarer til $(4,75 \text{ mg}/70 \text{ kg}) = 0,067857$ dvs. 0,068 mg/kg legemsvægt per dag. MoS er 74 ($5 \text{ mg/kg legemsvægt/dag} / 0,068 \text{ mg/kg legemsvægt pr dag}$) dvs. under sikkerhedsfaktoren på 200 for en voksen person. DTU Fødevareinstituttet vurderer derfor, at for den ansøgte tilsætning af piperin på 4,75 mg per daglig dosis er grænsen for et sikkert indtag overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan derfor ikke udelukkes. I tabel 1 vises det daglige indtag af piperin for forskellige aldersgrupper og den tilsvarende beregnede MoS.

Tabel 1. Indtag af piperin (per kg legemsvægt per dag) for alle aldersgrupper ved et dagligt indtag på 4,75 mg piperin. Den beregnede MoS (Margin of Safety) er også vist i tabellen.

Vægt i forskellige aldersgrupper	12-24 mdr (12 kg)*	24-36 mdr. (14 kg)	4-6 år (18 kg)	7-10 år (25 kg)	11-14 år (45 kg)	15-17 år (60 kg)	Voksne (70 kg)
Indtag af piperin mg/kg lgv/dag)	0,40	0,34	0,26	0,19	0,11	0,079	0,068
MoS	13	15	19	26	45	63	74

*EFSA (2012)

Litteratursøgning

Vurderingen af en tilsætning af 4,75 mg piperin var baseret på den information, der var tilgængelig om piperin i 2019. For at undersøge om der var kommet ny information om sikkerheden af piperin, foretog DTU Fødevareinstituttet en litteraturscreening i litteraturdatabasen Web of Science begrænset til perioden 2019-2026. Der blev ikke fundet nye eksperimentelle toksikologiske undersøgelser med piperin.

Ved litteraturscreeningen blev der fundet en oversigtsartikel ("review") (Ziegenhagen *et al.* 2021), udarbejdet af medarbejdere fra det tyske risikovurderingsinstitut (Bundesinstitut für Risikobewertung). Denne artikel gennemgik mulige kritiske effekter af dosering med piperin som eneste indholdsstof i kosttilskud til voksne. Artiklen har et andet fokus end det forsøg, der allerede blev vurderet af DTU Fødevareinstituttet (2019 på baggrund af EFSA (2015)). Artiklen gennemgår fire rotteforsøg, der alle peger på samme slags toksiske effekter på hankønsorganer ved sondedosering med piperin. Artiklen inkluderer en række forsøg i hanrotter doseret dagligt med piperin i 30 eller 60 dage, hvor der i forsøgene er anvendt doser af piperin på 1, 5, 10, 100 mg/kg legemsvægt per dag. I disse forsøg er der sammenlignet med kontrolgrupper, der ikke har fået piperin, bl.a. fundet dosisafhængige effekter som lavere relative eller absolutte organvægte af testikler, bitestikler og ventrale prostata, reduceret mængde sædceller i bitestiklerne, sædcellerne havde nedsat bevægelsesevne (motilitet), påvirkning af kønshormonniveauer og histopatologiske forandringer i testiklerne og bitestiklerne. Ved en dosering på 10 mg/kg legemsvægt sås der tydelige og statistisk signifikante toksiske effekter på hankønsorganerne i rotter. I en enkelt artikel sås der også reprotoksiske effekter ved en dosering på 5 mg/kg legemsvægt per dag, men disse effekter var svagere og ikke alle statistisk signifikante i forhold til doseringen på 10 mg/kg legemsvægt. Ved 1 mg/kg legemsvægt sås ikke reprotoksiske effekter. Forfatterne anser doseringen på 5 mg piperin/kg legemsvægt per dag som LOAEL ("Lowest Observed Adverse Effect Level") dvs. det laveste dosisniveau, hvor der er set en skadelig effekt og 1 mg/kg legemsvægt som NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level"), den dosis, hvor der ikke er set skadelige effekter.

Forfatterne skriver, at de beskrevne reproduktionsforsøg har forskellige begrænsninger, men de peger alle i samme retning på, at der er en toksisk effekt på den hanlige reproduktion i rotter.

Ziegenhagen *et al.* (2021) kommer derefter frem til, hvad de anser som et sikkert niveau i forhold til reproduktionstoksiske effekter på hanner. Her tager forfatterne udgangspunkt i en dosis på 10 mg piperin/kg legemsvægt per dag og bruger en usikkerhedsfaktor på tre for at komme frem til et NOAEL på 0,033 mg/kg legemsvægt og med en yderligere usikkerhedsfaktor på 100 kommer de frem til en sundhedsmæssigt baseret grænseværdi på 2,3 mg piperin for en voksen (70 kg).

I 90-dages forsøget (EFSA 2015, Bastaki *et al.* 2018) sås der en reduktion i den relative vægt af bitestiklen ved 5 og 50 mg piperin/kg legemsvægt/dag hos hannerne, men der blev ikke set andre forandringer på hankønsorganer undersøgt i dette forsøg (beskrevet i DTU Fødevareinstituttets risikovurderinger fra 2019). Ziegenhagen *et al.* (2021) har ikke en endelig forklaring på dette, men overvejer, om forskellen kan skyldes, at piperin i undersøgelsen af Bastaki *et al.* (2018) bliver blandet i foderet og derfor ikke bliver indtaget i en enkelt koncentreret bolus, men indtages over en længere periode i mindre mængder gennem dagen. De overvejer videre om indgivelse af en enkelt daglig dosis med sonde kan føre til højere maksimalniveauer i blod eller væv eller på anden måde føre til øget biotilgængelighed sammenlignet med, når piperin bliver iblandet foderet. DTU Fødevareinstituttet skal yderligere bemærke, at der i et 90-dages-forsøg undersøges færre

parametre vedrørende handyrenes reproduktionsorganer end i de i reviewet beskrevne forsøg, som har haft specielt fokus på hanlig reproduktion.

Ziegenhagen *et al.* (2021) har undersøgt, om der er publiceret interventionsstudier, der har set på piperins mulige skadelige effekter på mænds reproduktion f.eks. ved at undersøge sædkvalitet, når piperin indgives som eneste teststof. Der er ikke fundet sådanne undersøgelser, som kan bruges til at vurdere mulige reproduktionseffekter hos mænd, der indtager piperin.

Ziegenhagen *et al.* (2021) gennemgik også toksikologiske effekter på reproduktionsorganerne og under fosterudviklingen i forsøg, hvor hunmus eller hunrotter blev doseret med piperin inden drægtigheden eller på forskellige tidspunkter af drægtigheden. I forsøgene indgik doser på 10, 20, 25, 50 og 100 mg/kg legemsvægt per dag, som blev sammenlignet med kontrolgrupper, der ikke fik piperin. Der blev set færre drægtige hunner, når de blev doseret inden parring. Ved dosering på forskellige tidspunkter af drægtigheden blev der set færre implantationer (befrugtede æg, der sætter sig fast i livmoderslimhinden), færre levende fostre og forsinket fødselstidspunkt. Ikke alle effekter er undersøgt ved den laveste dosis på 10 mg/kg legemsvægt per dag. På baggrund af disse forsøg i hunner anser Ziegenhagen *et al.* (2021) en piperindosis på 10 mg/kg legemsvægt/dag for at være LOAEL.

Ziegenhagen *et al.* (2021) fandt ingen undersøgelser, der havde set på mulige effekter af piperin på reproduktionen hos kvinder, der var gravide eller ønskede at blive det.

DTU Fødevareinstituttets risikovurderinger fra 2019 vurderede piperin indgivet som eneste stof, men indeholdt dog et mindre afsnit, som beskrev, at der er undersøgelser af piperin, som viser, at stoffet øger biotilgængeligheden af en del andre stoffer, der indgives sammen med piperin. Ziegenhagen *et al.* (2021) har gennemgået undersøgelser, der er foretaget i dyr og mennesker af mange forskellige stoffer, herunder lægemidler, hvor der er set øget biotilgængelighed, når de indgives sammen med piperin. De fleste af disse undersøgelser er udført med doser af piperin på 15-50 mg, som oftest 20 mg sammen med det andet undersøgte stof i fra en enkelt dosering til daglig dosering i op til 10 dage. Der findes dog enkelte undersøgelser, der har undersøgt piperin ved lavere doser (5 mg/dag) end ovennævnte, hvor der er vist øget biotilgængelighed af β -caroten (15 mg/dag) indgivet i 15 dage eller af coenzym Q10 (120 mg/dag) i 21 dage. Det omtales også, at 20 mg piperin har øget biotilgængeligheden af curcumin. Ziegenhagen *et al.* (2021) gør opmærksom på, at den sundhedsmæssigt baserede grænse, som de fastsatte for piperin på 2,3 mg for en voksen (70 kg) også må anses for at give tilstrækkelig beskyttelse mod interaktioner med forskellige stoffer eller lægemidler.

DTU Fødevareinstituttet har i anden sammenhæng set på mulige skadelige effekter, specielt toksisk hepatitis (leverskade) hos mennesker, når piperin eller ekstrakter af sort peber med højt piperinindhold indgives sammen med curcumin eller gulkemejeekstrakter med højt indhold af curcumin. En italiensk artikel beskrev 15 tilfælde af toksiske leverskader efter indtag af kosttilskud med curcumin givet sammen med piperin. Den laveste dosis piperin, som er beskrevet indtaget i et af disse sygdomstilfælde, var 2,4-4,75 mg piperin per dag (enten en eller to kapsler af det anvendte kosttilskud) indtaget i tre måneder (Menniti-Ippolito *et al.* 2020). En artikel fra Australien beskriver et tilfælde af toksisk leverskade efter indtag af et kosttilskud, der indeholdt curcuminoider (fra gulkemeje) og piperin. Her var indtaget 4 mg piperin per dag og indtaget havde varet ca. en måned (Luber *et al.* 2019).

Sammendrag

Ved en tilsætning af en anbefalet daglig dosis af piperin på 4,75 mg per dag til voksne er MoS (Margin of Safety) 74 (5 mg/kg legemsvægt/dag divideret med 0,068 mg/kg legemsvægt per dag) dvs. under sikkerhedsfaktoren på 200, som DTU Fødevareinstituttet fastsatte ud fra et 90 dages forsøg i rotter, hvor piperin blev iblandet foderet. Yderligere varierer MoS mellem 13 til 63 (for børn i alderen hhv. 12-24 måneder og 15-17 år). For den ansøgte tilsætning af piperin på 4,75 mg per daglig dosis til kosttilskud er grænsen for et sikkert indtag overskredet og en sundhedsmæssig risiko kan derfor ikke udelukkes for alle aldersgrupper.

Fødevarestyrelsen (2025) har i sin bekendtgørelse om tilsætning af visse andre stoffer fastsat en grænse for tilsætning til kosttilskud på 1,75 mg piperin per anbefalet dagsdosis (beregnet ud fra NOAEL fra 90-dages rotteforsøget på 5 mg/kg legemsvægt per dag divideret med usikkerhedsfaktoren på 200 ganget med 70 kg (den gennemsnitlige legemsvægt for en voksen person)).

I DTU Fødevareinstituttets risikovurdering af piperin (2019) var den kritiske effekt fastsat ud fra stigning i kolesterolniveauet set i hanrotter.

Artiklen af Ziegenhagen *et al.* (2021) foreslår en sundhedsmæssigt baseret grænseværdi for en dagsdosis af piperin i kosttilskud på 2,3 mg for voksne baseret på LOAEL, altså laveste dosisniveau, hvor der sås skadelige effekter på reproduktionssystemet i handyr i dyreforsøg. Normalt vil man anvende et NOAEL, det vil sige det dosisniveau, hvor der ikke sås nogle effekter til beregning af en sundhedsmæssigt baseret grænseværdi.

Indgivelse af piperin har både i forsøg i dyr og mennesker øget biotilgængeligheden af en række stoffer, så disse findes i højere niveauer i blodet end hvis stofferne ikke var givet med piperin. Fund af øget biotilgængelighed af forskellige stoffer er afhængig både af de anvendte doser af piperin og af det stof, der gives samtidig med piperin. Øget biotilgængelighed er set i forsøg med doser på ned til 5 mg piperin per dag. Der er også beskrevet tilfælde af leverskader efter dosering med kosttilskud med indhold af piperin sammen med curcumin. I to tilfælde er der set leverskade hos mennesker ved indtag mellem 2,4-4,75 mg piperin eller 4 mg per dag ved daglig dosering i henholdsvis tre måneder og ca. en måned.

En dagsdosis på 1,75 mg piperin i kosttilskud til voksne ser derfor ud til også at beskytte mod risikoen for at udvikle skadelige effekter på reproduktionen hos mænd og for at piperin ikke forårsager skadelige effekter pga. det øger biotilgængeligheden af andre stoffer, som indgives samtidig med piperin i kosttilskuddet.

Der er i undersøgelser med forsøgsdyr (hunner) set skadelige effekter ved lavest anvendte dosis af piperin på 10 mg/kg legemsvægt per dag, som beskrevet af Ziegenhagen *et al.* (2021). Det er derfor ikke muligt på baggrund af disse undersøgelser at fastsætte en NOAEL, en dosis, hvor disse effekter ikke ses. DTU Fødevareinstituttet har derfor ikke data til at fastsætte et sikkert niveau for dosering med piperin i kosttilskud til kvinder, der ønsker at blive gravide eller som er gravide.

Referencer

Bastaki M, Aubanel M, Bauter M, Cachet T, Demyttenaere J, Diop MM, Harman CL, Hayashi S-m, Krammer G, Li X, Llewellyn C, Mendes O, Renskers KJ, Schnabel J, Smith BPC, Taylor SV (2018)

Absence of adverse effects following administration of piperine in the diet of Sprague-Dawley rats for 90 days. *Food and Chemical Toxicology* 120: 213-221.

EFSA (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 2012;10(3):2579. Doi: 10.2903/j.efsa.2012.2579.

EFSA (2015). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). *EFSA Journal* 2015;13(1):3998, 49 pp. Doi: 10.2903/j.efsa.2015.3998.

Fødevarestyrelsen (2025) Bekendtgørelse om tilsætning af visse andre stoffer end vitaminer og mineraler til fødevarer. BEK nr 1522 af 03/12/2025.
<https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2025/1522> (Hjemmesiden blev besøgt 15. januar 2026).

Luber RP, Rentsch C, Lontos S, Pope JD, Aung AK, Schneider HG, Kemp W, Roberts SK, Majeed A (2019) Turmeric induced liver injury: a report of two cases. *Case Reports in Hepatology*. Volume 2019, Article ID 6741213, <https://doi.org/10.1155/2019/6741213>

Menniti-Ippolito F, Ippoliti I Pastorelli AA, Altieri I, Scalise F, De Santis B, Debegnach F, Brera C, Pacifici R, Pichini S, Pellegrini M, Rotolo MC, Graziano S, Palazzino G, Multari G, Gallo FR, Neri B, Giannetti L, Russo K, Fedrizzi G, Bonan S, Mazzanti G, Moro PA, Salvi E, Firenzuoli F, Valeri A, Moretti U, Traversa G, Silano M, Stacchini P, Boniglia C (2020) Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach. *Ann Ist Super Sanità* 56, 4: 462-469.

Ziegenhagen R, Heimberg K, Lampen A, Hirsch-Ernst KI (2021) Safety aspects of the use of isolated piperine ingested as a bolus. *Foods* 2021, 10, 2121. <https://doi.org/10.3390/foods10092121>.