

Omfanget af naturprodukters hepatotoksicitet er i vidtgående grad ukendt

Claire Jacobsen, Synne Semb & Hans Kromann-Andersen

OVERSIGTSARTIKEL

Medicinsk Afdeling,
Køge Sygehus

RESUME

Brugen af naturlægemidler og kosttilskud er omfattende og stigende, og der er både i Danmark og internationalt rapporteret om flere tilfælde af alvorlige hepatotoksiske bivirkninger. Der kan ses et bredt spektrum af kliniske manifestationer, og leverpåvirkning forekommer oftest uforudsigeligt og dosisafhængigt, hvilket gør, at diagnosen kan være svær at stille. Befolkningen bør oplyses om, at naturprodukter ikke nødvendigvis er uskadelige, og det er vigtigt, at mistanke om bivirkninger, herunder interaktioner, indberettes til Fødevarestyrelsen/Lægemiddelstyrelsen.

Naturlægemidler og kosttilskud har været anvendt i århundreder i visse kulturer, men de er et relativt nyt fænomen i den vestlige verden. Brugen er omfattende og tiltagende [1]. Et stigende antal tilfælde af alvorlige bivirkninger forbundet med indtagelse af naturlægemidler og/eller kosttilskud vækker bekymring [2]. Leveren, hvor hovedparten af lægemiddeldbrydningen finder sted, er særlig udsat for at blive påvirket [3]. Blandt de iagttagede tilfælde er der rapporteret om et bredt spektrum af kliniske manifestationer, der spænder fra asymptomatisk stigning af leverenzymmer til akut hepatitis, ikterus og fulminant leversvigt [4]. Ligeledes er der rapporteret om tilfælde af kronisk leverskade i form af kronisk hepatitis med fibrose- og cirroseudvikling samt veno-okklusiv sygdom [2, 4].

Formålet med denne oversigtsartikel er at gen-

nemgå den aktuelle viden om naturlægemidler og kosttilskuds hepatotoksicitet med henblik på at øge sundhedspersonales opmærksomhed på tilstanden og at skabe grundlag for debat.

METODE

Materialet er indsamlet på baggrund af en systematisk litteratursøgning foretaget i PubMed. Følgende søgninger blev udført: *herbal medicinal products and hepatotoxicity* (13 hits), *herbs and hepatotoxicity* (36 hits), *liver fibrosis and herbal products* (19 hits), *cirrhosis and herbal products* (27 hits), *herbal products and liver disease* (121 hits), *toxic hepatitis and herbs* (63 hits) og *complementary therapies and/or alternative medicine and hepatotoxicity* (280 hits).

Artiklerne skulle være tilgængelige online og være publiceret i anerkendte tidsskrifter. Endvidere skulle artiklerne omhandle mennesker og være publiceret på dansk, svensk, norsk, engelsk eller fransk. Nyligt udgivne artikler blev foretrukket. I visse tilfælde er ældre publikationer inkluderet, idet der ikke fandtes tilsvarende nyere data. Der foreligger ikke egentlige kontrollerede undersøgelser på området, og da det, der primært findes, er kasuistikker og oversigtsartikler, blev der ikke stillet krav til studiedesign.

De artikler, der fremkom ved søgningen, blev manuelt gennemgået for relevans og yderligere relevante referencer. Artikler blev ekskluderet, hvis de omhandlede bestemte sygdomstilstande, der i sig selv kan medføre leverpåvirkning, fokuserede på at forebygge lægemiddelbivirkninger eller behandling af sygdomme ved hjælp af kosttilskud/naturlægemidler. Artikler, der omhandlede dyreforsøg, konventionelle lægemidler eller øvrige organsystemer end leveren blev ekskluderet.

Dette medførte, at 25 artikler blev vurderet som værende relevante. Der blev foretaget søgning i Ugeskrift for Læger og Månedsskrift for Praktisk Lægegernings databaser med søgeordene »naturlægemidler« og »kosttilskud«. Herfra blev fire artikler udvalgt.

Ved anvendelse af ovennævnte søgetermer i Cochrane-databasen blev der ikke fundet nogen relevante oversigtsartikler. Endelig blev der søgt på Fødevarestyrelsens, Lægemiddelstyrelsens og andre



Kosttilskud og naturlægemidlers hepatotoksicitet er et overset problem. Foto: Istock.

relevante hjemmesider. Herfra blev ti referencer udvalgt. Medicinsk Kompendium blev anvendt som opslagsværk.

LOVGIVNING

Naturlægemidler bruges til behandling af lettere sygdomme og symptomer, og er i lovgivningen defineret som »lægemidler, hvis aktive indholdsstoffer udelukkende er naturligt forekommende stoffer i koncentrationer, der ikke er væsentligt større end dem, hvori de forekommer i naturen« [5]. Lægemedelstyrelsen skal godkende produkterne og udstede markedsføringstilladelse, idet der stilles krav til fremstilling, kvalitet, sikkerhed og virkning. Ifølge Vejledning om markedsføringstilladelse til naturlægemidler kræves det dog ikke, at producenten »indleverer resultater af farmakologiske og toksikologiske undersøgelser eller af kliniske studier, hvis det kan vises ved reference til publiceret videnskabelig litteratur, at bestanddelen(e) i præparatet har været *almindelig anerkendt* og anvendt medicinsk og med anerkendt effekt og et acceptabelt sikkerhedsniveau« [6]. Således behøver en forhandler kun at sandsynliggøre, men ikke at bevise, at et naturlægemiddel har effekt.

Kosttilskud er produkter, der kan supplere den normale kost uden at være et levnedsmiddel eller et lægemiddel. Kosttilskud dækker over mineraler, vitaminer, urteprodukter m.m. Produkter, der ønskes markedsført som kosttilskud, skal anmeldes til den lokale fødevareregion. Der skal indsendes oplysninger om produktets formål, sammensætning og fremstillingsmetoder [7]. Kosttilskud må ikke indeholde sundhedsskadelige stoffer, men herudover stilles der ingen særlige krav til effekt eller kvalitet. Fødevarestyrelsen administrerer kosttilskud under fødevarerollen [7]. I »Droge-listen«, der ophandler planter, svampe eller dele heraf anvendt i kosttilskud og urtete, opsummeres toksikologiske vurderinger foretaget af Fødevarainstitutet på Danmarks Tekniske Universitet [8]. Naturlægemidler og kosttilskud benævnes i det følgende som naturprodukter.

NATURPRODUKTERS EPIDEMIOLOGI

Der findes i Danmark 103 naturlægemidler [9] og ca. 1.700 kosttilskud [10], som der er givet markedsføringstilladelse til. I USA var der i 2000 ifølge *Kaye et al* 29.000 naturprodukter på markedet [11]. I en dansk spørgeskemaundersøgelse blandt 115 elektiv kirurgi-patienter fandt man, at 50,4% tog eller havde taget naturlægemidler [12]. I 2001 foretog Helsebranchens Leverandørforening 2.200 telefoninterview, der viste, at 60% af befolkningen jævnligt tog naturprodukter, heraf tog 44% det dagligt [13]. Disse tal stemmer godt overens med data fra amerikanske



FAKTABOKS

Der findes 103 naturlægemidler og ca. 1.700 kosttilskud med markedsføringstilladelse.

Ca. 50% af befolkningen anvender jævnligt kosttilskud og naturlægemidler.

En lang række naturprodukter har været associeret med hepatotoksicitet, som kan forekomme uforudsigeligt og dosisafhængigt. Diagnosen er ofte vanskelig at stille.

Patienter og sundhedspersonale skal være opmærksomme på, at naturprodukter ikke nødvendigvis er uskadelige.

Bivirkninger skal indberettes!

Health and Diet Surveys [14], som også har fundet, at der har været en stigning i forbruget af kosttilskud. I perioden 1988-1994 benyttede 40% af befolkningen kosttilskud [15], mens andelen af forbrugere i 2002 var steget til 73% [14]. Det er især kvinder, der benytter naturprodukter. I den nævnte undersøgelse blandt elektiv kirurgi-patienter udgjorde kvinder 70% af de patienter, der indtog naturlægemidler, og 85% af de patienter, der indtog kosttilskud [12]. Også mange børn får naturprodukter. I en spørgeskemaundersøgelse, der omhandlede 622 børn tilknyttet børneafdelingen ved Odense Universitetshospital, fandt man, at 15% af børnene inden for den seneste måned havde indtaget naturprodukter ud over multivitaminpiller [16]. Der er et højere forbrug af naturprodukter blandt syge patienter end i baggrundsbe-folkningen [17-19]. I en undersøgelse fra 2004 baseret på telefoninterview med 250 brugere af Kræftens Bekæmpelses telefonrådgivning (Kræftlinien) fandt man, at 54% af de adspurgte kræftpacienter brugte naturprodukter [18]. I en tilsvarende undersøgelse blandt Hjerteforeningens medlemmer fandt man, at 55% benyttede naturprodukter [19].

MEKANISMER/TYPER AF

MEKAMENTELT UDLØST LEVERPÅVIRKNING

Toksisk leverpåvirkning kan vise sig som levercelle-nekrose (akut eller kronisk), steatose, kolestase, fibrose, cirrose, karforandringer og levertumorer [20]. Man skelner traditionelt imellem en type I-reaktion, hvor der via P450-systemet dannes reaktive metabolitter, som kan give anledning til direkte toksicitet, og en indirekte immunmedieret type II-reaktion. Ved type I-reaktioner ses der oftest cellenekroser, især centrilobulært, og reaktionen forekommer forudsigeligt og dosisafhængigt. Det typiske eksempel er forgiftning med paracetamol. Type II-reaktionen forekommer derimod dosisafhængigt og uforudsigeligt (idiosynkratisk) og er desuden påvirket af genetisk polymorfisme. Ved type II-reaktioner vil der ofte være eosinofile infiltrater i leveren, og ved reekspostion sker reaktionen oftest omgående [21, 22].

TABEL 1

Naturprodukter, der er associeret med rapporteret hepatotoksicitet.

Naturprodukt og/eller ingrediens	Type af leverskade	Registreringsforhold: kosttilskud [8]/ naturlægemiddel [30]
<i>Pyrrrolizidinalkaloider</i> [3]	Veno-okklusiv sygdom	
Comfrey (<i>Symphytum</i>)		÷/~
<i>Heliotropium</i>		÷/~
Rattlebox (<i>Crotalaria</i>)		?/~
Senecio		÷/~
<i>Di- og triterpenoider</i> [20]		
Skullcap (<i>Scutellaria lateriflora</i>)	Veno-okklusiv sygdom og fulminant leversvigt	?/~
<i>Centella asiatica</i>	Akut hepatitis, granulomatøs hepatitis og cirrose	?/~
Sho-saiko-to og Dai-saiko-to	Nekrose, mikrovesikulær steatose og granulomer	?/~
<i>Teucrium polium</i>	Zone 3-nekrose, akut leversvigt, fibrose	?/~
<i>Teucrium capitatum</i>	Akut leversvigt	?/~
<i>Laksativer</i>		
Isabgol [3]	Hepatitis	?/~
Purshianabark, cascara sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>) [3, 24]	Toksisk hepatitis, akut kolestatisk hepatitis, fibrose	Maks. 20 mg ^a /~
Senna [4, 20]	Akut hepatitis, akut kolestatisk hepatitis	Maks. 50 mg ^a /X
<i>Kinesisk naturmedicin</i>		
Jin Bu Huan (<i>Lycopodium serratum</i>) [20]	Akut og kronisk hepatitis, steatose, fibrose	÷/~
Linghzi [20]	Akut kolestatisk hepatitis	?/~
Ma Huang (<i>Ephedra</i>) [20]	Akut hepatitis	÷/~
Shou-wu-pian (<i>Polygonum multiflorum</i>) [3]	Akut hepatitis	÷/~
<i>Slankeprodukter</i>		
Chaso, Onshido, Sennomotokounou [20, 25]	Akut hepatitis, nekrose, akut leversvigt	?/~
Germander (<i>Teucrium chamaedrys</i>) [20, 26]	Akut og kronisk hepatitis, zone 3-nekrose, fibrose, cirrose, fulminant leversvigt	÷/~
Grøn te-ekstrakter (Exolise, Hydroxycut, The Right Approach m.fl.) [20, 29]	Kolestatisk hepatitis og hepatocellulær skade	^b
Herbalife (<i>Ephedra</i> , <i>Paullinia cupana</i> , <i>Camellia sinensis</i>) [27]	Akut hepatitis, nekrose, kolestase, veno-okklusiv sygdom	÷/~
Lipokinetix (usnic acid, <i>Ephedra</i>) [20]	Akut hepatitis, akut leversvigt	÷/~
<i>Usnic acid</i> (sodium usniate)/Kombucha Tea [20]	Akut leversvigt	?/~
<i>Diverse</i>		
Boh-Gol-Zhee [20]	Zone 3-nekrose, akut kolestatisk hepatitis	?/~
Camphor [3]	Abnorme leverprøver, encephalopati	?/~
Chaparral (<i>Larrea tridentata</i>) [4, 20]	Zone 3-nekrose, kronisk hepatitis, kolestase, cirrose, fulminant leversvigt	÷/~
Greater Celandine (<i>Chelidonium majus</i>) [20]	Akut hepatitis, kolestatisk hepatitis, fibrose	÷/~
Impila (<i>Callilepis laureola</i>) [20, 26]	Nekrose, fulminant leversvigt	?/~
Kava (<i>Piper methysticum</i>) [3, 20]	Nekrose, kolestatisk hepatitis, stigning i γ -glutamyl-transpeptidase, fulminant leversvigt	÷/~
Margosa oil (<i>Azadirachta indica</i>) [26]	Steatose, hepatocytiskade	?/X
Mistletoe (<i>Viscum album</i>) [28]	Hepatitis	÷/~
Nellikeolie [20]	Dosisafhængig hepatotoksicitet, zonal nekrose	?/~
Pennyroyal (<i>Mentha pulegium</i> eller <i>Hedeoma pulegoides</i>) [4, 26]	Hepatocellulær nekrose, fulminant leversvigt	?/~
Prostata (<i>Serenoa</i>) [4]	Hepatitis, fibrose	÷/X
Sassafras [28]	Hepatitis	÷/~
Sølvlysrod (<i>Cimicifuga racemosa</i>) [20]	Nekrose og fibrose	÷/X
Valerian (<i>Valeriana officinalis</i>) [20]	Leverskade	Vurderet mængde 400 mg/X
Venecapsan [4]	Akut hepatitis, steatose	?/~
White Chameleon (<i>Atractylis gummifera</i>) [29]	Akut leversvigt	÷/~

÷ = ikke acceptabel; ? = fremgår ikke af drogelisten; X = indgår i registreret naturlægemiddel; ~ = indgår ikke i registreret naturlægemiddel.

a) Hvis plantedele fra flere af nedenstående antraknonholdige planter indgår i samme produkt, skal procentdelen af den maksimale dagsdosis for hver plantedel reduceres forholdsvis. Hvis en af plantedelene således anvendes med den halve maksimale dagsdosis, vil en af de øvrige ligeledes kunne anvendes med højst halvdelen af den maksimale dagsdosis: *Cassia acutifolia* og *C. angustifolia*; *Rhamnus cathartica*; *Rhamnus frangula*; *Rhamnus purshiana*; *Rheum officinale* og *Rheum palmatum* [8].

b) De nævnte produkter kan ikke købes i Danmark, men grøn te-ekstrakt er tilladt.

Leverpåvirkning forårsaget af naturprodukter viser sig oftest ved stigning i transaminaserne som udtryk for hepatocellulær skade eller ved stigning af de leverrelaterede basiske fosfataser (kolestase) [20], og i begge tilfælde kan der ses ledsagende bilirubinstigning. Der findes dog ingen diagnostisk markør, som er specifik for leverskade udløst af naturprodukter [1], og således må alle andre mulige årsager til leverpåvirkning udelukkes, inden diagnosen kan stilles [2]. Vigtige indici for diagnosen er dels den tidsmæssige sammenhæng mellem indtagelse af naturproduktet og symptomudvikling evt. reeksponering, og dels den efterfølgende regression ved seponering [4]. I langt de fleste tilfælde vil seponering af det skadelige produkt således medføre remission, men i få tilfælde kan tilstanden udvikles til fulminant leversvigt. I et amerikansk levertransplantationscenter havde således 50% af de patienter (n = 10), der var henvist med fulminant leversvigt, for nylig indtaget naturprodukter, og hos 35% (n = 7) fandt man ingen andre årsager til leversvigtet end indtagelse af naturprodukter [23].

Tabel 1 viser naturprodukter, der er associeret med hepatotoksicitet, typen af leverskade og produktets registreringsforhold i Danmark. Nogle af produkterne har kun været sat i forbindelse med et enkelt tilfælde af leverpåvirkning, andre med multiple. Listen er ikke udtømmende.

DISKUSSION

Globalt er der sket en kraftig stigning i andelen af befolkningen, der indtager naturprodukter [1]. Årsagen til dette er ikke klarlagt, men det kunne skyldes den nemme tilgængelighed til naturprodukter i håndkøb og via internettet [20], forbrugernes tro på produkternes sikkerhed uden uønskede bivirkninger [1] samt reklamernes løfter om bedre livskvalitet.

Omfanget af bivirkninger i forbindelse med brug af naturprodukter er ikke kendt. Fra et svensk sundhedslaboratorium er det rapporteret, at mere end hver 15. patient, der fik lavet et sundhedstjek, havde abnorme leverparametre, der forsvandt ved seponering af naturprodukter [31]. I en amerikansk *health and diet survey* fra 2002 rapporterede 4% af deltagerne om bivirkninger, som de selv mente skyldtes indtagelse af naturprodukter [14]. Man estimerer, at under 1% af bivirkningerne indrapporteres, oplyses det fra Food and Drug Administration [32].

Der kan være mange årsager til, at bivirkninger fra naturprodukter ikke indrapporteres. Først og fremmest er det ofte svært at stille diagnosen hepatotoksicitet forårsaget af naturprodukter [1]. De fleste af de rapporterede leverpåvirkninger er opstået uforudsigeligt og dosisafhængigt [26]. Årsagssammenhængen kan således overses både af patienter og læger.

Herudover er der en stor del af patienterne, som ikke oplyser lægen om indtagelse af naturprodukter [1]. Dette kan skyldes, at mange måske ikke opfatter naturprodukter som »rigtig« medicin, og at produkterne derfor betragtes som værende sikre. Fordi naturprodukter opfattes som »naturlige« og kan købes i håndkøb, har patienterne nok generelt en manglende viden om, at de også kan have alvorlige bivirkninger [12]. I et amerikansk *national survey* fandt man, at omkring 70% af patienterne ikke oplyste deres læge om, at de benyttede naturprodukter. Heraf angav 61% som grund, at det ikke var vigtigt for lægen at vide, og 60%, at lægen ikke spurgte specifikt om det [33].

Naturprodukter indeholder oftest flere bestanddele, hvorfor det kan være vanskeligt at udpege den toksiske ingrediens [28]. Således blev et tilfælde af akut hepatitis efter indtagelse af en urteblanding i 1999 primært associeret med chaparral, som tidligere havde været årsag til leverpåvirkning [34]. Det har senere vist sig, at både søvlynsrod og purshianabark, som urteblandingen også indeholdt, ligeledes kan være hepatotoksiske [24, 28, 35]. I Danmark har der således for nylig været et tilfælde af svær toksisk hepatitis med begyndende leversvigt hos en kvinde efter indtagelse af purshianabark [24], der er et laksativ, som findes i 30-40 kosttilskud, der sælges i Danmark. Fødevarestyrelsen har efterfølgende besluttet at trække produkter, der indeholder mere end 20 mg purshianabark, tilbage fra markedet [36]. Alternative slankeprodukter er blevet meget populære i den vestlige verden i de senere år [37]; de indeholder ofte urteblandinger med indholdsstoffer, hvoraf flere er påvist at kunne give leverpåvirkning [25, 27]. Ydermere kan naturprodukterne være forurenede af f.eks. tungmetaller eller lægemidler, hvilket var tilfældet for 32% af de undersøgte produkter i en californisk undersøgelse af 260 asiatiske naturprodukter [38]. I Danmark blev kosttilskuddet Fortodol trukket tilbage fra markedet i foråret 2009, efter at det havde forårsaget leverskade. Produktet var forurenede med lægemiddelingrediensen nimesulid [39].

Eftersom konventionelle lægemidler nedbrydes gennem de samme systemer i leveren, som naturprodukter gør, og da syge patienter i tillæg til den lægeordnede medicin indtager flere naturprodukter, end baggrundsbefolkningen gør [17], er der i høj grad grund til at være opmærksom på risikoen for interaktioner. Mere end 80 naturprodukter har tilsyneladende signifikante interaktioner med recept- og/eller håndkøbsmedicin [40]. St. Johns urt (perikum), der er et middel mod nedtrykthed, har gennem P450-systemet mange interaktioner med f.eks. warfarin, p-piller og immunsupprimerende behandling [13].

KONKLUSION

Befolkningen bør oplyses om, at naturprodukter ikke nødvendigvis er uskadelige, men at der kan være alvorlige bivirkninger såsom hepatotoksicitet forbundet med brugen heraf. Det er nødvendigt, at sundhedspersonale er opmærksomt på patienters brug af naturprodukter og spørger specifikt hertil. På grund af mangel på validerede undersøgelser af bivirkninger, der er forårsaget af naturprodukter, er det uhyre vigtigt, at mistanke om bivirkninger, herunder interaktioner, indberettes til Fødevarerstyrelsen/Lægemedelstyrelsen. Tilfældigt opdagede bivirkninger er for nuværende nærmest det eneste grundlag for regulering på området, og omfanget af naturprodukters hepatotoksicitet er i dag i vidtgående grad ukendt.

KORRESPONDANCE: Claire Jacobsen, Medicinsk Afdeling, Køge Sygehus, 4600 Køge. E-mail: claire.jacobsen@dadlnet.dk

ANTAGET: 14. december 2010

FØRST PÅ NETTET: 13. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSE: Helmer Ring-Larsen, Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet, takkes for gennemlæsning af manuskriptet samt kommentarer.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

- Seeff LB. Are herbals as safe as their advocates believe? *J Hepatol* 2009;50:13-6.
- Pak E, Esrason KT, Wu VH. Hepatotoxicity of herbal remedies: an emerging dilemma. *Prog Transplant* 2004;14:91-6.
- Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22:195-206.
- Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1093-9.
- Bekendtgørelse om naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler. Bekendtgørelse nr. 1233 af 12/12/2005. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. <http://lms-lw.lovportaler.dk/showdoc.aspx?docid=bek20051233-full> (25. sept 2010).
- Vejledning om markedsføringstilladelse til naturlægemidler. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/4333/vejlmft.doc> (7. dec 2009).
- Fødevarerministeriet. BEK nr. 683 af 21/07/2003 (Kosttilskudsbekendtgørelse) <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=7822> (8. dec 2009).
- Droge listen. DTU Fødevarerinstitutionen. <http://www.food.dtu.dk/Default.aspx?ID=11321> (21. feb 2010).
- Oversigt over naturlægemidler med markedsføringstilladelse. Lægemedelstyrelsen. http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/6789/Naturlaegemidler_Godkendt.xls (12. dec 2009).
- Alt om kost. Registrerede kosttilskud. [http://www.altomkost.dk/Kosttilskud/ Register_over_registrerede_kosttilskud/forside.htm](http://www.altomkost.dk/Kosttilskud/Register_over_registrerede_kosttilskud/forside.htm) (16. dec 2009).
- Kaye AD, Clarke RC, Sabar R et al. Herbal medicines: current trends in anesthesiology, practice – a hospital survey. *J Clin Anesth* 2000;12:468-71.
- Vaabenggaard P, Clausen LM. Kirurgiske patienters indtagelse af naturlægemidler og kosttilskud. *Ugeskr Læger* 2003;165:3320-3.
- Kistorp TK, Laursen SB. Naturlægemidler – evidens og lægemiddelinteraktioner i klinisk praksis. *Ugeskr Læger* 2002;164:4161-5.
- Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV et al. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1966-74.
- Ervin RB, Wright JD, Kennedy-Stephenson J et al. Prevalence of leading types of dietary supplements used in the Third National Health and Nutrition Examination 1988-94. *Adv Data* 2004;349:1-7.
- Madsen H, Andersen S, Nielsen RG et al. Forbrug af alternativ behandling blandt pædiatriske patienter. *Ugeskr Læger* 2003;165:4108-12.
- Ranneris AJ, Christensen B. Naturmedicin og kosttilskud. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2008;8:866-76.
- Anker N. Kræftpatienters brug af alternativ behandling. *Kræftens Bekæmpelse*, 2006. <http://www.cancer.dk/NR/rdonlyres/C11C5A06-C985-4DC9-B621-0153244D6F33/0/patalternativ2006hovedres.pdf> (8. dec 2009).
- Medlemsundersøgelse. København: Hjerteforeningen 2005. I [17].
- Frazier TH, Krueger KJ. Hepatotoxic herbs: will injury mechanisms guide treatment strategies? *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:317-24.
- Vilstrup H, Ott P, Ring-Larsen H. Lever- og galdevejsygdomme. I: Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, red. *Medicinsk Kompendium*. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:1678-80.
- Pachkoria K, Lucena MI, Molokhia M et al. Genetic and molecular factors in drug-induced liver injury: a review. *Curr Drug Saf* 2007;2:97-112.
- Estes JD, Stolpmann D, Olyaei A et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003;138:852-8.
- Jacobsen C, Semb S, Kromann-Andersen H. Toksisk hepatitis efter indtagelse af kosttilskuddet purshianabark. *Ugeskr Læger* 2009;171:3367-9.
- Adachi M, Saito H, Kobayashi H et al. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss aids Chaso or Onshido. *Ann Intern Med* 2003;139:488-92.
- Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000;3:113-24.
- Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007;47:521-6.
- Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002;177:440-3.
- Chitturi S, Farrell GC. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:366-73.
- Produktresuméer – naturlægemidler. Lægemedelstyrelsen. <http://www.produktresumeer.dk/docushare/dscgi/ds.py/View/Collection-257> (21. feb 2010).
- Carlsson C. Herbs and hepatitis. *Lancet* 1990;336:1068.
- Walker AM. The relation between voluntary notification and material risk in dietary supplement safety. Rockville, Md: US Food and Drug Administration, 2000. FDA docket 00N-1200 i [23].
- Eisenberg DM, Kessler RC, van Rompey MI et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: result from a national survey. *Ann Intern Med* 2001;135:344-51.
- Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. *South Med J* 1999;92:1095-7.
- Nadir A, Reddy D, van Thiel DH. Cascara Sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3634-7.
- Fødevarerstyrelsen. Fødevarerstyrelsen advarer mod kosttilskud, der kan give leverskader. http://www.foedevarestyrelsen.dk/Nyheder/Pressemeddelelser/2009/Advarsel_mod_kosttilskud_der_kan_give_leverskader.htm (16. okt 2009).
- Blanck HM, Khan LK, Serdula MK. Use of nonprescription weight loss products: results from a multistate survey. *JAMA* 2001;286:930-5.
- Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicine. *N Engl J Med* 1998;339:847.
- Fødevarerstyrelsen. Tilbagetrækning af kosttilskuddet Fortodol. http://www.foedevarestyrelsen.dk/tilbagetrækning/tilbagetrakne_foedevarer/arkiv_2009/tilbagetrækning_af_kosttilskuddet_fortodol.htm (5. okt 2009).
- Ulbricht C, Chao W, Costa D et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab* 2008;9:1063-120.



RETTELSE

Melkersson-Rosenthal's syndrom behandlet med clofazimin

(Ugeskrift for Læger 2008;170:159)

I artiklen »Melkersson-Rosenthal's syndrom behandlet med clofazimin«, der er publiceret i *Ugeskrift for Læger* (2008;170:159), var forfatterrækkefølgen ikke korrekt. Korrekt rækkefølge er Marie Toft-Petersen & Anette Bygum.

Redaktionen beklager fejlen.