

Lifrarskaði tengdur notkun á Herbalife

Ágrip

Magnús Jóhannsson
læknir, prófessor í lyfjafræði¹

Sif Ormarsdóttir
meltingarlæknir²

Sigurður Ólafsson
meltingarlæknir³

Lykilorð: eitrunarlifrabólga, náttúruiefni, Herbalife.

Tilgangur: Mörg náttúruiefni eru þekkt að því að geta valdið lifrarskaða. Nýleg íslensk könnun á aukaverkunum náttúruiefna sýndi að lifrarskaði var oftast tengdur notkun Herbalife.

Aðferðir: Lýst er fimm tilfellum af eitrunarlifrabólgu í tengslum við notkun á ýmsum Herbalifevörum á Íslandi á árunum 1999 til 2008. Orsakatengsl voru metin með skilmerkjum WHO-UMC en einnig með RUCAM aðferðinni.

Niðurstöður: Af fimm sjúklingum voru fjórar konur og einn karl. Miðgildi aldurs var 46 ár (spönn 29-78 ár). Lengd Herbalifenotkunar var á bilinu 1-7 mánuðir. Fjórir sjúklinganna voru með klíniska mynd lifrarfrumuskaða en einn með gallstíflulifrarskaða. Miðgildi fyrir eftirfarandi voru: bílirúbin 190 $\mu\text{mol/L}$ (spönn: 26-311; eðlilegt <20 $\mu\text{mol/L}$), ALP 407 U/L (spönn: 149-712; eðl. 35-105 U/L) og ALT 2487 U/L (spönn: 456-2637; eðl. 70 og 45 U/L fyrir karla og konur). Lifrarástunga var gerð í tveimur sjúklinganna og samrýmdust vefjabreytingar eitrunarlifrabólgu. Aðrar orsakir lifrabólgu voru útilokaðar með víðeigandi mótefnaprófum og ómskoðun. Orsakatengsl voru samkvæmt RUCAM-aðferðinni líkleg í þremur og möguleg í tveimur en samkvæmt skilmerkjum WHO örugg í einu tilfelli, líkleg í tveimur og möguleg í tveimur. **Ályktanir:** Telja verður líklegt að notkun á Herbalifevörum tengist eitrunarlifrabólgu. Eitrunarlifrabólga af völdum náttúruiefna er mikilvæg mismunagreining hjá sjúklingum með lifrarskaða.

Inngangur

Eitt algengasta alvarlega vandamálið við lyfanotkun er eitrunarlifrabólga (toxic hepatitis) og á undanförunum áratugum hafa allmörg lyf horfið af sjónarsviðinu vegna þessa vandamáls. Mörg önnur lyf eru notuð með varúð vegna aukaverkana á lifur. Mörg þeirra lyfja sem eru á markaði eru fengin úr náttúrunni og sum þeirra geta valdið eitrunarlifrabólgu. Telja verður að læknar séu almennt vel meðvitaðir um þessi vandamál.

Orðið náttúruiefni er hér notað um öll efni úr náttúrunni sem ekki eru lyf (náttúrulyf, náttúruvörur, fæðubótarefni) og ætluð eru til að bæta heilsufar eða útlit. Notkun slíkra efna hefur farið vaxandi á undanförunum árum víða um heim og á það sér örugglega margar skýringar. Ein ástæðan er talin vera trú margra á því að efni úr náttúrunni séu laus við aukaverkanir og virðist sú skoðun lífseig þrátt fyrir vísindalega vitneskju um hið gagnstæða.¹

Eitruð efni eru mjög algeng í náttúrunni, meðal annars í jurtum. Talið er að þessi efni þjóni ákveðnum tilgangi við að verja jurtina (lífveruna) fyrir utanaðkomandi árásum, til dæmis skordýra og grasbíta. Efnin verja jurtina á mismunandi hátt, þau geta meðal annars verið bragðsterk eða eitruð. Sterkt bragð fælir frá grasbíta og jafnvel önnur dýr og eitruð efni fæla líka frá með því móti að dýrin læra af reynslunni að viðkomandi jurt er eitruð. Eiturverkanir náttúruiefna eru mjög margvíslegar en algengar eru eiturverkanir á meltingarfæri, nýru, húð og lifur.

Efni sem eru eitruð fyrir lifrina eru algeng í náttúrunni.^{2, 3} Lifrarvandamál við notkun náttúruiefna í fæðubótarefnum eru vel þekkt en ekki er vitað hve stórt þetta vandamál er.

Eitruð náttúruiefni geta valdið margvíslegum lifrarskaða svo sem bráðri eða langvinnri lifrabólgu, gallstíflu, æðaskemmdum og jafnvel lifrabilun og skorpulifur. Mikill fjöldi jurta inniheldur efni sem geta valdið eitrunarlifrabólgu og má þar nefna sem dæmi Kava, Ma-huang (inniheldur efedrín), Aloe vera til inntöku⁴ og grænt te (*Camellia sinensis*).⁵⁻⁷ Af íslenskum jurtum má nefna krossfífil (*Senecio vulgaris*) og hóffífil (*Tussilago farfara*) sem báðir innihalda eitraða pýrróla (pýrrólizidín plöntubasa).^{3, 8, 9}

Veturinn 2002-03 var gerð könnun meðal íslenskra lækna á aukaverkunum náttúruiefna og voru niðurstöðurnar birtar í *Læknaþláðinu*.¹⁰ Í þessari rannsókn skáru vörur frá Herbalife sig úr varðandi lifrarvandamál. Flestar tilkynningar bárust um Herbalife eða alls 78 og voru 12 þeirra um lifrarvandamál og flokkuðust þau öll sem alvarleg (sjúkrahúsvist). Næstflestar tilkynningar

¹Rannsóknastofu í lyfja- og eitrefnafræði, læknadeild Háskóla Íslands,

²Lyfjastofnun, ³meltingarlækninga-einingu Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Magnús Jóhannsson, rannsóknastofu í lyfja- og eitrefnafræði, Háskóla Íslands

Haga, Hofsvallagötu 53, 107 Reykjavík

magjoh@hi.is

Tafla 1. Taflan sýnir hvaða vörur frá Herbalife sjúklingarnir voru að nota. Í sumum tilfellum var um fleiri vörur að ræða en hér eru nefndar.

Nafn vöru	sjúkl.				
	1	2	3	4	5
Rose Ox	x	x	x	x	x
Florafibre	x		x		
Thermojetics	x	x		x	
Fiber- och örttabletter		x		x	
Herbalifeline			x		
Tang Kuei			x		x

bárust um ginseng eða alls 47 en engin þeirra var vegna lifrarvandamála. Ein tilkynning var um gulu vegna sólhattis. Vegna eðlis þessarar rannsóknar var ekki hægt að útiloka að eitthvað af þessum tilfellum væru talin oftast en einu sinni og ekki fengust upplýsingar um hvaða vörutegundir frá Herbalife þessir einstaklingar höfðu tekið. Þessar niðurstöður voru túlkaðar sem merki um hugsanlega hættu sem þyrfti að kanna betur.

Efniviður og aðferðir

Þessi samantekt nær til tilfella sem höfundar höfðu vitneskju um á árunum 1999-2008. Ekki var gerð skipulögð leit að sjúklingum með lifrarskaða tengdan náttúruvörum. Farið var yfir sjúkaskýrslur og kannaðar upplýsingar um heilsufar, töku lyfja og töku náttúruvæfna. Sérstaklega var reynt að afla upplýsinga um hvaða vörur frá Herbalife þessir einstaklingar höfðu notað. Við uppvinnslu sjúklinganna höfðu að jafnaði verið gerðar eftirfarandi rannsóknir til útilokunar á öðrum lifrarsjúkdómum: Blóðvatnspróf fyrir lifrabólguveirum A, B og C, cýtómegalóveiru og Ebstein Barr veiru; sjálfsnæmispróf með tilliti til lifrabólgu (kjarnamótefni [ANA], sléttvöðvamótefni [SMA] og orkukornamótefni [AMA]); ómskoðun af lifur og gallvegum; lifrarástunga var gerð í völdum tilfellum.

Við mat á orsakatengslum var notast við Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) aðferðina¹¹ en einnig var stuðst við skilmerki WHO - UMC varðandi orsakatengsl.¹² RUCAM-aðferðin er sérstaklega hönnuð með lifrarskaða af völdum lyfja í huga. RUCAM-matið tekur þannig til greina tímasamband en einnig aðra áhættuþætti fyrir lifrarskaða, sem og hvort aðrir lifrarsjúkdómar hafi verið útilokaðir. Gefin eru stig fyrir ýmsa undirþætti í spurningalista og er lokaniðurstaða þannig að því fleiri stig því meiri líkur á orsakasambandi.

Eftir stigafjölda er svo orsakasambandið metið allt frá *útilokað til mjög líklegt*. WHO-aðferðin metur samband lyfja og aukaverkana almennt og tekur mið af tímasambandi milli inntöku og einkenna, öðrum hugsanlegum skýringum og hvort endurinntaka síðar leiddi til sömu sjúkdómseinkenna. Niðurstaðan er gefin sem lýsingarorð frá *ósennilegt yfir í öruggt*.

Fengin voru tilskilin leyfi Persónuverndar og Vísindasiðanefndar og auk þess leyfi yfirmanna á Landspítala og í Háskóla Íslands.

Niðurstöður

Tilfelli 1:

46 ára gömul heilsuhraust kona var lögð inn á Landspítala eftir 10 daga ógleði, slappleika og vaxandi gulu. Hún hafði notað Herbalife-vörur í rúman mánuð en engin lyf. Fyrir utan hækkun á lifrarprófum, leiddu blóðrannsóknir í ljós hækkun á kjarnamótefnum (ANA, títur >1:300). Orkukornamótefni (anti-mitochondrial antibodies; AMA) voru jákvæð við komu í títur 1:160 og hækkðu innan mánaðar í 1:320. Próteinrafdráttur sýndi fjöklóna IgG hækkun (19,1 g/L). Í lifrarsýni sást merki um bráða lifrabólgu með áberandi blandaðri bólgufrumuiferð á portalsvæðum en einnig utan þeirra. Plasmafrumur voru áberandi en einnig eitilfrumur, daufkyrningar og rauðkyrningar sást einnig. Talsverð gallstífla í smáum gallgöngum (hepatocanalicular). Útlit talið samrýmast best lyfja- eða eitrunaráhrifum en ekki var hægt að útiloka aðrar orsakir, svo sem lifrabólgu vegna sjálfsnæmis. Konan hætti töku Herbalife og lifrargildi lækkuðu hratt og var ALAT 84 innan mánaðar. Konan var ekki meðhöndluð með prednisólón eða öðrum lyfjum. Tæpu ári síðar var ANA veikt jákvætt (<1:40), AMA títur 1:160 en lifrarpróf alveg eðlileg.

Tilfelli 2:

47 ára gömul kona var lögð inn eftir að hafa verið um tveggja vikna skeið með gulu og kláða. Hún hafði áður verið með háþrýsting og vanstarfsemi í skjaldkirtli og ári áður með gulu vegna Primazol (trímétóprím og súlfametoxasól). Lyf: Atenólól og týroxín (langtímanotkun). Hafði notað bæði Herbalife og sólhatt (echinacea) en óljóst hversu lengi. Rannsóknir voru allar neikvæðar með tilliti til annarra lifrarsjúkdóma. Hún hætti töku fæðubótarefna og innan þriggja mánaða voru lifrarpróf orðin eðlileg. Hún hætti einnig notkun atenólóls tímabundið en hóf síðar töku þess aftur. Lifrarpróf héldust eðlileg.

Tafla II. Yfirlit yfir sjúklingana, tegund lifrarskaða og orsakatengsl vöru og lifrarskaða samkvæmt skilmerkjum WHO og RUCAM.

sjúkl. nr.	kyn	aldur (ár)	biðtími (mán.)	tegund skemmdar	vefsýni	endurgjöf vöru	orsakatengsl (WHO)	orsakatengsl (RUCAM)
1	kvk	46	1	HC	já	nei	líkleg	líkleg
2	kvk	47	?	HC	nei	nei	möguleg	möguleg
3	kvk	29	4	HC	já	nei	möguleg	möguleg
4	kvk	44	4-5	chol	nei	jákvæð	örugg	líkleg
5	kk	78	4-5	chol	nei	nei	líkleg	líkleg

HC = lifrarfrumuskaði

chol = gallstíflulifrarskaði

Biðtími er tími frá upphafi inntöku og þar til einkenni komu fram.

Endurgjöf (rechallenge) er jákvæð ef sama vara er tekin inn síðar og sömu sjúkdómseinkenni koma aftur fram, sbr. skilmerki WHO um orsakatengsl.

Tilfelli 3:

29 ára gömul heilsuhraust kona kom á bráðamóttöku og hafði verið með gulu og kláða í nokkra daga. Hún hafði fundið fyrir kláða af og til í eitt ár. Konan byrjaði að taka Yasmin (dróspírenón og etínýlestradíól) getnaðarvarnartöflur 6 mánuðum fyrir innlögn en einnig Myoplex próteindrykk. Hún hafði tekið Treo (asetýlsalisýlsýra og koffein) og Íbúkód (íbúprófen og kódein) af og til við höfuðverk og notað Herbalifevörur í fjóra mánuði. Engar rannsóknir studdu aðra lifrarsjúkdóma, þar með talda lifrabólgu vegna sjálfsnæmis. Lifrarsýni: Áberandi bólgubreytingar með blandaðri bólgufrumuiferð með eitilfrumum, plasmafrumum, stöku kyrningum og einnig sáust sums staðar rauðkyrningar. Í einu portalsvæði sást eitilfrumuþyrping. Í lobuli sást gallstífla í smæstu gallgöngum. Breytingarnar voru taldar samrýmast bráðri lifrabólgu með útlit sem helst benti til lyfja- eða efnaorsakaðrar lifrabólgu eða sjálfsnæmislifrabólgu.

Konan hætti að nota fæðubótarefni og lyf. Lifrarpróf lækkuðu og voru orðin nánast eðlileg innan þriggja mánaða. Hún hefur síðan notað íbúprófen án vandamála.

Tilfelli 4:

44 ára gömul áður heilsuhraust kona var lögð inn vegna kvíðverkja og gulu. Hún byrjaði að taka lyfið Zyban (búprópíon) 20 dögum áður og hafði verið að nota Herbalifevörur í 5-6 mánuði. Hún hætti að taka Herbalife og búprópíon og urðu lifrargildi eðlileg. Nokkrum mánuðum síðar fór hún aftur að taka Herbalifevörur og jafnframt birkiösku. Í kjölfarið fékk hún kláða og hækkun á lifrarprófum á ný. Hætti þá notkun Herbalife en hélt áfram að nota birkiösku. Lifrarpróf lækkuðu hratt og urðu eðlileg eftir um tvo mánuði. Rannsóknir bentu ekki til annarra lifrarkvilla.

Tilfelli 5:

78 ára karlmaður með Alzheimerssjúkdóm og háþrýsting reyndist við reglubundið eftirlit með hækkun á lifrarprófum með gallstíflumynd. Lyf: Enalapríl til margra ára. Hafði notað Herbalifevörur í 4-5 mánuði. Hætti að nota Herbalife og enalapríl og lifrarpróf urðu eðlileg.

ANA var jákvætt í lágum títra (>1:40<1:100) en blóðvatnspróf fyrir lifrabólguveirum og ómun voru neikvæð.

Allir sjúklingarnir notuðu fleiri en eina vörutegund frá Herbalife. Tafla I sýnir hvaða Herbalifevörur voru notaðar, upptalningin er ekki tæmandi en teknar eru með þær vörur sem innihalda jurtir.

Tafla II er yfirlit yfir sjúklingana, biðtíma fram að einkennum, tegund lifrarskaða og orsakatengsl sem voru metin með tveimur mismunandi aðferðum, RUCAM og WHO-UMC.

Tafla III sýnir lifrargildi sjúklinga. Í öllum tilvikum voru prótombín-tími og albúmín eðlileg.

Skoðuð voru fimm tilfelli til viðbótar sem voru sjúklingar með lifrarskaða sem tóku Herbalife, tvö tilfelli á Landspítala, eitt utan spítala og tvær aukaverkanatilkynningar hjá Lyfjastofnun. Þessir fimm sjúklingar voru ekki teknir með í þessari samantekt vegna þess að í öllum tilfellum voru til staðar aðrar vel hugsanlegar

Tafla III. Taflan sýnir hæstu lifrargildi fyrir hvern sjúkling (margfeldi af efri eðlilegum mörkum).

sjúkl. nr.	kyn	billirúbinmörk <20 mmol/L	ALPmörk 35-105 U/L	ALMörk <70 kk, <45 kvk U/L
1	kvk	311 (15,6)	149 (1,4)	1134 (25,2)
2	kvk	190 (9,5)	407 (3,9)	2600 (57,8)
3	kvk	247 (12,3)	547 (5,2)	2487 (55,3)
4	kvk	64 (3,2)	231 (2,2)	2637 (58,6)
5	kk	26 (1,3)	712 (6,8)	456 (6,5)

ALP=alkalískur fosfatasi

ALT=alanín aminótransferasi

skýringar á lifrarskaðanum en Herbalife. Það er þó ekki útilokað að Herbalife hafi átt þátt í lifrarrvandamálum einhverra þessara sjúklinga.

Umræða

Hér er lýst fimm sjúklingum með eitrunar-lifrabólgu sem grunur lék á að mætti rekja til neyslu Herbalife. Ályktun um orsakatengsl við Herbalife byggist á því að sjúkdómseinkenni komu fram þegar Herbalife hafði verið neytt í nokkurn tíma, einkenni hurfu þegar neyslu Herbalife var hætt og ekki var til staðar önnur sennilegri skýring. Þetta styrkist enn frekar af einu tilfelli (nr. 4) þar sem endurtekin neysla Herbalife síðar leiddi til sömu eða svipaðra einkenna (positive rechallenge). Mat á orsakasambandi samkvæmt WHO-UMC í þessu tilfelli var að tengsl við Herbalife væru örugg en samkvæmt RUCAM líkleg, en síðarnefnda flokkunin býður ekki uppá að tengsl séu örugg. Í hinum tilfellunum fjórum voru orsakatengsl ekki eins ákveðin.

Í öllum sjúklingunum voru hækkuð lifrarsýni í blóði sem samræmast lifrarskaða. Sama má segja um lifrarsýni sem voru tekin í tveimur sjúklinganna en vefjabreytingar sýndu áberandi bólgubreytingar sem vel geta samræmt eitrunarlifrabólgu af völdum lyfja eða eitrefna. Þessar rannsóknir sýndu ekki alltaf alveg sömu sjúkdómsmynd og sama er uppi á teningnum í þeim tilfellum sem áður hefur verið lýst en þetta gæti skýrst af áverkun mismunandi efna í mismunandi skömmtum eða blöndum ásamt mismunandi ástandi sjúklinganna og hugsanlegum erfðabreytileika. Þetta mælir þó alls ekki gegn því að um orsakasamband sé að ræða.

Sjúklingarnir voru rannsakaðir með venju-bundnum hætti með tilliti til annarra mögulegra lifrarsjúkdóma. Í einu tilfelli (nr. 1) var hækking á kjarnamótefnum sem geta myndast hjá sjúklingum með sjálfsnæmislifrabólgu og orkukornamótefnum sem sjást hjá sjúklingum með frumkomna gallskorpulifur (primary biliary cirrhosis). Hins vegar lækkuðu þessi mótefni og lifrarpróf urðu eðlileg þegar notkun Herbalife var hætt og klínísk mynd og vefjasýni samrýmdist ekki frumkominni gallskorpulifur. Þekkt er að við eitrunarlifrabólgu getur komið fram hækking slíkra mótefna.¹³ Kjarnamótefni voru einnig til staðar í lágum styrk í tilfelli nr. 5.

Í sumum tilfellum var ekki hægt að útiloka þátt lyfja eða annarra náttúrulefna. Í tilfelli nr. 2 hafði sjúklingurinn einnig neytt sólhatts sem virðist geta valdið eitrunarlifrabólgu.^{10,14} Í tilfelli nr. 3 var sjúklingur jafnframt að taka getnaðarvarnarlyfið Yasmin (dróspírenón og etínýlestradíól).

Getnaðarvarnarhormón geta valdið lifrarskaða en þá er nánast alltaf um gallstíflumynd að ræða en svo var ekki í þessu tilfelli. Lifrarskaði er ekki þekkt aukaverkun Yasmin (sjá Sérlyfjaskrá). Sami sjúklingur hafði einnig notað asetýlsalisýlsýru og íbúprófen í litlu magni með hléum við tilfallandi höfuðverk. Lifrarskaða hefur verið lýst eftir íbúprófen en sjúklingurinn hóf aftur notkun þess án vandkvæða. Asetýlsalisýlsýra getur einnig valdið lifrarskaða en þá er yfirleitt um stöðuga notkun og hærri skammta að ræða en í þessu tilfelli.¹⁵

Sjúklingur nr. 5 hafði til margra ára tekið lyfið enalapríl en lifrarskaða hefur verið lýst eftir notkun þess, jafnvel eftir langvarandi notkun.¹⁶ Þetta virðist þó sjaldgæft og tímatengsl við Herbalifenotkun gera það að líklegri orsök fyrir lifrarskaða hjá þessum sjúklingi.

Birtar hafa verið niðurstöður rannsóknar¹⁷ þar sem lýst er 10 sjúklingum með lifrarskaða sem að líkindum tengjast notkun Herbalife. Einnig hafa verið birtar niðurstöður ísraelskrar rannsóknar þar sem lýst er 12 sjúklingum með lifrarskemmdir sem líklega tengjast notkun á Herbalife.^{18, 19} Á Spáni var lýst fjórum tilfellum með lifrarskaða í tengslum við notkun Herbalife.²⁰ Að lokum birtist grein²¹ þar sem lýst er tveimur sjúklingum með lifrarskemmdir af völdum Herbalife sem rakið var til mengunar með *Bacillus subtilis*. Ef allt er talið saman hafa verið birt 28 tilfelli en líkindin á orsakatengslum við töku Herbalife eru missterk.

Þau fimm tilfelli sem hér er lýst bætast við þau 28 sem áður hafa verið birt.^{17, 18, 21, 22} Aðeins er hægt að geta sér til um orsakirnar en líklegast virðist að einhverjar af þessum vörum innihaldi eittraðar jurtir.¹ Það er athyglisvert að þeir sjúklingar sem hér er sagt frá voru flestir að taka sömu vörur frá Herbalife en sumar þeirra innihalda einmitt jurtir sem vitað er að geta valdið lifrarskemmdum; RoseOx og Herbalifeline innihalda negul en í honum er evgenól sem getur valdið lifrarskemmdum á svipaðan hátt og parasetamól²³ og Thermojetics inniheldur útdrátt (extract) úr grænu tei sem einnig getur valdið lifrarskemmdum.⁵ Þarna kunna að leynast fleiri eittraðar jurtir vegna þess að innihaldslýsingar eru ekki alltaf fullkomnar og eitrefnafræði jurta er iðulega vanrannsökuð. Vandamál af þessum toga eru alls ekki bundin við vörur frá Herbalife og nýlega var talsverð fjölmiðlaumræða um megrunarvöruna LipoKinetix²⁴ og Hydroxycut²⁵ sem var auglýst til vaxtarræktar og megrunar en LipoKinetix og sumar vörur af merkinu Hydroxycut voru teknar af markaði vegna fjölda tilfella af eitrunarlifrabólgu.

Segja má að þau sjúkdómstilfelli sem hér

hefur verið lýst hafi fundist fyrir tilviljun enda eru skráningarkerfi sjúkdóma (ICD-9 og ICD-10) ekki vel til þess fallin að leita uppi aukaverkanir af völdum náttúruafna. Einnig má benda á að fullt samræmi er ekki alltaf til staðar við sjúkdómsgreiningar. Faraldsfræðilegt gildi þessarar rannsóknar er því mjög takmarkað. Vel er mögulegt að lifrarskaði vegna náttúruafna sé mun algengari en þessi samantekt gefur til kynna, eitthvað sé af innlögnum á heilbrigðisstofnanir sem höfundar hafa ekki vitneskju um og eitthvað gæti líka verið um vægari tilfelli sem ekki leiða til innlagnar. Þessir fimm sjúklingar náðu allir heilsu eftir að töku Herbalife var hætt og vonandi verða engin eftirköst en síðkominni bandvefsmýndun í lifur hefur verið lýst.¹⁷ Af þeim 28 sjúklingum sem lýst var í Sviss, Ísrael og Spáni fengu fjórir bráða lifrabilun, tveir fóru í lifrarigræðslu og einn dó eftir slíka aðgerð. Ekki liggja fyrir tölur um fjölda þeirra sem nota vörur frá Herbalife hér á landi en telja má víst að þeir séu margir og aukaverkanir af því tagi sem hér er lýst þar af leiðandi sjaldgæfar.

Sú spurning hlýtur að vakna hvort einhverjir skilgreinanlegir hópar fólks séu í meiri hættu en aðrir að fá aukaverkanir af þessu tagi. Ekki hefur tekist að koma auga á slíkt í þeim greinum sem hafa birst, sjúklingarnir eru ekki tiltakanlega feitir (BMI á bilinu 22-35; n=19) og ekki með undirliggjandi lifrarsjúkdóm eftir því sem næst verður komist. Eftir stendur möguleikinn á því að þessir sjúklingar hafi verið með einhvern óskilgreindan erfðabreytileika sem gerði þá viðkvæmari en aðra fyrir viðkomandi efnum en slíkt eru enn sem komið er einungis vangaveltur. Það er þekkt staðreynd að fyrri saga um lifrarskaða vegna lyfja eykur líkurnar á lifrarskaða af völdum annarra lyfja eða efna og í þessari samantekt á tilfellum var reyndar einn sjúklingur með fyrri sögu um lifrarskaða eftir töku Primazol (tilfelli 2). Ekki er heldur vitað hvort vörurnar frá Herbalife voru í öllum tilvikum teknar í ráðlögðum skömmtum.

Telja má nokkuð víst að langflestar náttúruvörur sem hér eru á markaði séu meinlausar og sumar þeirra gætu gert eitthvert gagn, þó að yfirleitt hafi ekki verið sýnt fram á slíkt með vísindalegum aðferðum. Þetta gildir eflaust líka um vörur frá Herbalife sem flestar eru í raun venjuleg matvara. Frá þessu eru þó margar undantekningar þar sem um er að ræða vörur með ýmiss konar jurtum sem mismikið er vitað um. Það er athyglisvert að af þeim tilfellum sem hér hefur verið fjallað um voru einungis tvö tilkynnt til Lyfjastofnunar en í erlendum faraldsfræðilegum rannsóknum á lifrarskaða vegna lyfja eða náttúruafna hefur hlutfall náttúruafna verið 2-10%.^{26, 27}

Það hlýtur að teljast alvarlegt mál ef vörur sem eiga að bæta heilsufar hafa alvarlegar aukaverkanir, jafnvel þó það sé í litlum mæli. Nokkrar umræður hafa orðið um algengi aukaverkana frá lifur við neyslu Herbalife og hafa fulltrúar fyrirtækisins reynt að gera lítið úr hættunni.²⁸ Hins vegar hefur verið á það bent að skráningu aukaverkana náttúruafna er víðast hvar mjög ábótavant og kannski höfum við bara séð topp ísjakans. Ekki liggja fyrir upplýsingar um það magn náttúru- og fæðubótarefna sem neytt er hér á landi og ef til vill þyrfti að efla eftirlit með þessum vöruflokki.

Ályktun: Telja verður líklegt að notkun á Herbalifevörum tengist eitrunarlifrabólgu. Eitrunarlifrabólga af völdum náttúruafna er mikilvæg mismunagreining hjá sjúklingum með lifrarskaða. Líkt og með skráð lyf er notkun náttúruafna mikilvæg þegar tekin er sjúkrasaga hjá sjúklingum með lifrarskaða. Tilkynna ber hugsanlegar aukaverkanir af völdum náttúruafna til Lyfjastofnunar eða Matvælastofnunar.

Heimildir

1. Seeff LB. Are herbals as safe as their advocates believe? *J Hepatol* 2009; 50: 13-6.
2. Stickele F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000; 3: 113-24
3. Stickele F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005; 43: 901-10
4. Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1740-3.
5. Galati G, Lin A, Sultan AM, O'Brien PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 570-80.
6. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 2006; 12: 1892-5.
7. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol* 2007; 47: 295-7; author reply 297-8.
8. De Smet PA. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002; 347: 2046-56.
9. De Smet PA. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 1-17.
10. Þórhallsdóttir Ó, Ingólfssdóttir K, Jóhannsson M. Aukaverkanir og milliverkanir náttúruyfja, náttúruvara og fæðubótarefna. *Læknablaðið* 2002; 88: 289-97.
11. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.
12. UMC-WHO. Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions. www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22682. 2009
13. Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, et al. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1998; 23: 443-51.
14. Jacobsson I, Jonsson AK, Gerden B, Hagg S. Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009. In print.
15. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981; 141: 333-42.
16. Macias FM, Campos FR, Salguero TP, et al. Ductopenic hepatitis related to Enalapril. *J Hepatol* 2003; 39: 1091-2.
17. 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.

18. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007; 47: 514-20.
19. Stickel F. Slimming at all costs: Herbalife-induced liver injury. *J Hepatol* 2007; 47: 444-6.
20. Duque JM, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. [Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 238-9.
21. Stickel F, Droz S, Patsenker E, et al. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009; 50: 111-7.
22. Manso G, Lopez-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Spanish reports of hepatotoxicity associated with Herbalife products. *J Hepatol* 2008; 49: 289-90; author reply 290-1.
23. Janes SE, Price CS, Thomas D. Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of a national database. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 520-2.
24. Guo L, Shi Q, Fang JL, et al. Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008; 26: 317-38.
25. Dara L, Hewett J, Lim JK. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6999-7004.
26. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
27. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592-600.
28. Ignarro L, Heber D, Henig YS, Bejar E. Herbalife nutritional products and liver injury revisited. *J Hepatol* 2008; 49: 291-3; author reply 293-4.

Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife

Objective: Many herbal products are known to be hepatotoxic. In a recent survey in Iceland concerning adverse reactions related to herbal medicines, Herbalife products were implicated in the majority of the reported cases of hepatotoxicity.

Methods: The clinical presentations of five cases of Herbalife related liver injury during the period of 1999-2008 are analysed. Causality was assessed by using the WHO-UMC system for causality assessment and the RUCAM method.

Results: Of the five cases there were four females and one male; median age was 46 years (range 29-78). Herbalife had been used for 1 to 7 months prior to presentation. Four patients presented with a hepatocellular and one with a cholestatic reaction. Median values were for bilirubin 190 $\mu\text{mol/L}$ (range: 26-311; ref. < 20 $\mu\text{mol/L}$),

ALP 407 U/L (range: 149-712; ref. 35-105 U/L) and ALT 24 87 U/L (range: 456-2637; ref. 70 and 45 U/L for males and females, respectively). Liver biopsy was performed in 2 patients and was consistent with toxic hepatitis in both cases. Other causes of hepatitis were excluded by appropriate serological testing and ultrasound. Causality assessment according to RUCAM was probable in three cases and possible in two. Using the WHO-UMC criteria causality was certain in one case, probable in two and possible in two cases.

Conclusions: Hepatotoxicity is probably associated with the use of Herbalife products. Hepatotoxicity due to herbal remedies is an important differential diagnosis in the diagnostic work-up of liver injury.

Johannsson M, Ormarsdottir S, Olafsson S

Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife. *Icel Med J* 2010; 96: 177-82

Key words: toxic hepatitis, herbal remedies, Herbalife.

Correspondence: Magnús Jóhannsson, magjoh@hi.is