

Per Arneborn, med dr, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Åsa Jansson, apotekare

Ylva Böttiger, med dr, överläkare och enhetschef, båda vid Läke-medelsinformationscentralen, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge ylva.bottiger@labmed.ki.se

Fallbeskrivning

Kvinna fick akut hepatit efter intag av bantningspiller inköpt via Internet

■ Användningen av naturmedel har rapporterats öka i västvärlden, och Internet har helt säkert bidragit till att öka tillgängligheten för en bred arsenal av olika okontrollerade produkter.

En ung kvinna insjuknade akut i en hepatitliknande bild efter cirka en månads intag av ett bantningspiller, Termoxical, inköpt via Internet. Pillret anges innehålla 10 mg usninsyra och är enligt försäljaren helt biverkningsfritt. Andra preparat innehållande usninsyra har tidigare rapporterats ge allvarliga leverbiverkningar.

Insjuknade med tydlig leverpåverkan

Patienten är en 20-årig, tidigare väsentligen frisk kvinna. Hon är måttligt överviktig med ett kroppsmasseindex på 28 kg/m². Hon insjuknade i november 2004 med illamående. Förutom illamåendet hade hon eventuellt feber någon dag, men i övrigt inga subjektiva besvär. Hon hade varit på ett restaurangbesök dagen före insjuknandet. En medföljande arbetskamrat hade drabbats av magsjuka, varför patienten trodde att hon råkat ut för samma sak. Illamåendet kvarstod dock, och efter cirka två veckor noterades patienten att hon var gul, varför hon tog kontakt med sjukvården. Härvid noterades att hon var ikterisk, men i övrigt fann man inget avvikande i rutinstatus. Ultraljud av levern var normalt. Laboratoriemässigt sågs dock en tydlig leverpåverkan med stegrade transaminaser och bilirubinemi (Tabell I).

Patienten remitterades till infektionskliniken, dit hon kom tre dagar senare. Hon såg då frisk ut, bortsett från en antydd ikterus. På bålen hade hon några små, ospecifika plitor (ej spiders). Anamnestiskt framkom inga färskt utlandsvistelser, inget injektionsmissbruk, ingen känd kontakt med hepatit-smitta eller injektionsmissbrukare, inga blodtransfusioner, ingen misstanke om intag av hepatotoxisk svamp och inte heller något aktuellt läkemedelsintag. Däremot hade patienten tagit någon form av bantningspreparat, som hon inköpt via Internet.

Inga serologiska fynd

En sedvanlig etiologisk utredning inleddes. Serologier för hepatit B, hepatit C och hepatit E var negativa. Hepatit C-serologin var negativ även vid förnyad kontroll cirka fem till sex veckor efter insjuknandet. Hepatit A-serologi var positiv för IgG-antikroppar, men negativ för IgM-antikroppar, dvs inga hållpunkter för aktuell hepatit A-infektion förelåg. Patienten

Sammanfattat



En ung, tidigare frisk kvinna injuknar med illamående och gulsot. Laboratorieutredning visar tydlig leverpåverkan, men ger ingen vägledning om orsaken.

Fördjupad anamnes avslöjar intag av ett bantningspiller, Termoxical, inköpt via Internet. Termoxical innehåller enligt tillverkaren usninsyra och skall vara biverkningsfritt.

Andra preparat med usninsyra har dock i flera fall rapporterats orsaka akut hepatit.

Användningen av okontrollerade preparat förefaller öka och bör efterfrågas i anamnesen.

var hepatit A-vaccinerad något år före insjuknandet i samband med utlandsresa, vilket förklarar fyndet av IgG-antikroppar. Cytomegalovirus(CMV)serologi var negativ. Epstein-Barrvirus(EBV)serologi var positiv för EBNA-IgG och VCA/EA/EBNA-IgG, men negativ för VCA/EA/EBNA-IgM, dvs fynd som vid tidigare genomgången, ej aktuell, EBV-infektion. Elfores visade normala immunglobulinnivåer. Antinukleära antikroppar, mitokondrieantikroppar och glattmuskelantikroppar saknades. Således saknades hållpunkter för såväl virologisk som autoimmun hepatit.

Misstankar väcktes mot bantningspiller med usninsyra

Så långt komna i utredningen började vi intressera oss mer för de bantningspiller patienten uppgett att hon intagit. Preparatet hette Termoxical och hade inhandlats via Internet. Patienten uppgav att hon hade ätit två tabletter om dagen under cirka en månad, men har svårt att i efterhand säkert säga när hon slutade med pillren. Vid upprepade förfrågningar har svaren varierat från cirka en vecka till bortåt en månad före symtomdebuten.

Termoxical är ett bantningspreparat som säljs i tablettform över Internet. En tablett uppges innehålla 10 mg usninsyra (usnic acid på engelska), utvunnen ur islandslav, *Cetraria*

Tabell I. Laboratoriefynd i samband med ankomsten till sjukhuset (dag 1) och vid uppföljning.

	Enhet	Referensvärde	Dag 1	Dag 4	Dag 25
Hemoglobin (Hb)	g/l	117–149	157		
Leukocytantal (LPK)	$\times 10^9/l$	4,0–9,0	8,6		
C-reaktivt protein (CRP)	mg/l	<7	7	<7	
Alanintransaminas (ALAT)	$\mu\text{kat/l}$	<0,90	22	18	<0,90
Aspartattransaminas (ASAT)	$\mu\text{kat/l}$	<0,60	13	10,2	0,77
Laktatdehydrogenas (LD)	$\mu\text{kat/l}$	<8,0	11,4		
Alkaliska fosfataser (ALP)	$\mu\text{kat/l}$	<4,6	3,3	3,3	
Bilirubin	$\mu\text{mol/l}$	<20	84	51	<20
PK	INR	0,9–1,1	1,32		

islandica. Rekommenderad dosering är upp till 10 tabletter dagligen, och preparatet anges vara så gott som biverkningsfritt, utan några kontraindikationer [1].

Allvarliga biverkningar av bantningsmedel

Flera fall av allvarliga leverbiverkningar i samband med intag av usninsyra finns dokumenterade i litteraturen under de senaste tre åren. En ung kvinna rapporteras ha utvecklat fulminant leversvikt en månad efter påbörjat intag av ren usninsyra. Hon inkom med tiofaldigt stegrade transaminaser och ikeriska sclerae och levertransplanterades efter fyra dagar. Virologiska och immunologiska undersökningar gav ingen alternativ diagnos [2]. Flera fall av levertoxicitet har också rapporterats efter intag av ett annat bantningsmedel: LipoKinetix, som anges innehålla 100 mg natriumusiinat (saltformen av usninsyra), 25 mg norefedrin, 100 μg diiodtyronin, 3 mg yohimbin och 100 mg koffein. I en serie om sju fallrapporter beskrivs ett insjuknande i akut hepatit inom en till tre månader efter påbörjat intag av LipoKinetix. Ingen av dessa patienter uppgav att de hade tagit några registrerade läkemedel före insjuknandet, men fyra personer hade även använt andra typer av kosttillskott. Samtliga patienter tillfrisknade efter att ha slutat med LipoKinetix [3]. Ytterligare en rapport beskriver två unga kvinnor med massiva transaminasstegringar två till sex veckor efter påbörjat intag av LipoKinetix. Den ena patienten gick till levertransplantation, medan den andra återhämtade sig under loppet av två månader [4]. I en retrospektiv studie av 20 levertransplanterade patienter, vilket motsvarade alla fall av akut, fulminant leversvikt som remitterades till en transplantationsklinik under loppet av ett och ett halvt år, framkom att hälften av patienterna, dvs tio, hade använt ett misstänkt hepatotoxiskt naturmedel, varav två hade tagit LipoKinetix (under flera månader respektive ett år före insjuknandet). En av dessa patienter avled [5].

Studier på leverceller från möss tycks stödja hypotesen att usninsyra är hepatotoxisk. Det har föreslagits att usninsyra har en direkt hämmande effekt på mitokondriefunktionen, med oxidativ stress och celldöd som följd [6, 7].

Livsmedelsverket har varnat

Termoxical är inte registrerat som vare sig läkemedel eller naturläkemedel hos Läkemedelsverket, vilket innebär att det saknas värderad dokumentation angående produktens eventuella effekter och bieffekter samt att det inte heller finns någon kontroll av tillverkningsprocessen eller av faktiskt innehåll i pillren. Tillsynsansvaret för denna typ av produkter faller under Livsmedelsverket, som också har gått ut med en var-

ning i mitten av januari i år och kommer att göra en anmälan till EU-kommissionen med anledning av det aktuella fallet [8].

Andra naturmedel som rapporterats ge allvarliga leverbiverkningar omfattar bland annat germander, kava, chaparral och ett flertal kinesiska örtteer, däribland ma-huang (innehållande efedrin) [9].

Enligt en amerikansk intervjustudie angav två tredjedelar av 831 användare av någon form av naturmedel att de inte berättade om denna användning för sin läkare framför allt därför att man trodde att det inte var av betydelse för läkaren eller för att läkaren aldrig frågade [10].

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har den aktuella patienten haft en hepatitliknande sjukdom som läkt ut spontant på cirka sex veckor. Som enda orsakande faktor har vi funnit intag av ett oregistrerat bantningspreparat innehållande usninsyra. Liknande preparat har tidigare rapporterats ge akut hepatit, i flera fall ledande till transplantation. Vi vill påminna om vikten av att regelmässigt fråga patienterna om intag av produkter utöver registrerade läkemedel och att ha en öppenhet i dialogen kring alternativa terapier, eftersom vi annars riskerar att missa vital information.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. MoreNature/natures droger. <http://www.naturesdroger.nu> (citerad 2004-12-30).
2. Durazo FA, Lassman C, Han SH, Saab S, Lee NP, Kawano M, et al. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Am J Gastroenterol* 2004;99(5):950-2.
3. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park SS, Coody GL, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix. *Ann Intern Med* 2002;136:590-5.
4. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol* 2004;41:1061-7.
5. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003;138:852-8.
6. Han D, Matsumaru K, Rettori D, Kaplowitz N. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2004;67:439-51.
7. Abo-Khatwa AN, al-Robai AA, al-Jawhari DA. Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse liver mitochondria [abstract]. *Nat Toxins* 1996;4(2):96-102.
8. Livsmedelsverket. www.slv.se (citerad 2005-01-19).
9. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):195-206.
10. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001;135(5):344-51.