

Bivirkninger av plantebaserte produkter

Cecilie Sogn Nergård

RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus HF – Ullevål
E-post: cecilie.sogn.nergard@ous-hf.no

SAMMENDRAG

Hensikt

RELIS har siden 2003 håndtert bivirkningsmeldinger for kosttilskudd og plantebaserte legemidler. Artikkelen er den første gjennomgangen av disse dataene, og belyser meldefrekvens, hvem som melder, hvilke bivirkninger som meldes og alvorlighetsgrad samt pasientkarakteristika. Det er også gjort en kunnskapsoppsummering av de hyppigst meldte bivirkningene.

Materiale og metoder

Materialet omfatter alle meldinger på plantebaserte produkter i den norske bivirkningsdatabasen i perioden 2003 til og med 2012.

Resultater og konklusjon

Siden 2003 har RELIS mottatt 260 bivirkningsmeldinger for plantebaserte produkter. Av disse er kun 10 meldinger for plantebaserte legemidler. De siste tre år har rapporteringsgraden vært synkende. I 2012 har ingen farmasøyter meldt slike bivirkninger. Alle bivirkningsmeldingene for plantebaserte legemidler er meldt av farmasøyter, og ingen av dem er klassifisert som alvorlige. Hypersensitivitetsreaksjoner ($n = 71$ (27 %)), leveraffeksjon ($n = 56$ (20 %)) og interaksjoner med blodfortynnende midler ($n = 20$ (8 %)) rapporteres hyppigst for plantebaserte produkter. Økt fokus på bivirkningsrapportering kan bidra til mer kunnskap om slike produkter.

HOVEDBUDSKAP

Farmasøyter melder få bivirkninger på plantebaserte produkter.

For å få økt kunnskap, bør det meldes flere bivirkninger.

Bivirkninger meldes til RELIS – en mistanke er nok.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Siden 2003 har RELIS håndtert bivirkningsmeldinger på legemidler inkludert plantebaserte legemidler (tidligere naturlegemidler). Mattilsynet har forvaltningsansvaret for kosttilskudd, men har ingen ordning for rapportering av bivirkninger. Når helsepersonell sender meldinger på kosttilskudd til RELIS, blir de behandlet som øvrige bivirkningsmeldinger. Disse meldingene blir i tillegg videresendt til Mattilsynet. I 2005 ble ordningen med farmasøytrapportering av bivirkninger innført. Formålet var å øke kunnskapen om bivirkninger i preparatgrupper der man erfaringsmessig fikk få rapporter fra leger og tannleger. Farmasøyter ble spesielt oppfordret til å melde bivirkninger av natur(lege)midler (1). Naturmidler og naturlegemidler står oppført på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåking (Overvåkingslisten) (2).

Dette er den første gjennomgangen av alle meldingene som er registrert på plantebaserte produkter i den norske bivirkningsdatabasen. Hensikten er å beskrive utviklingen siden 2003, både med hensyn til hvem som melder, antall meldinger, hva slags type bivirkninger som meldes, alvorlighetsgrad, pasientkarakteristika og hvilken kunnskap man har om bivirkningene som hyppigst rapporteres.

MATERIALE OG METODE

Alle meldinger på plantebaserte produkter i den norske bivirkningsdatabasen i perioden 2003 til og med 2012 utgjorde datamaterialet. Dette omfatter både plantebaserte kosttilskudd og plantebaserte legemidler.

RESULTATER

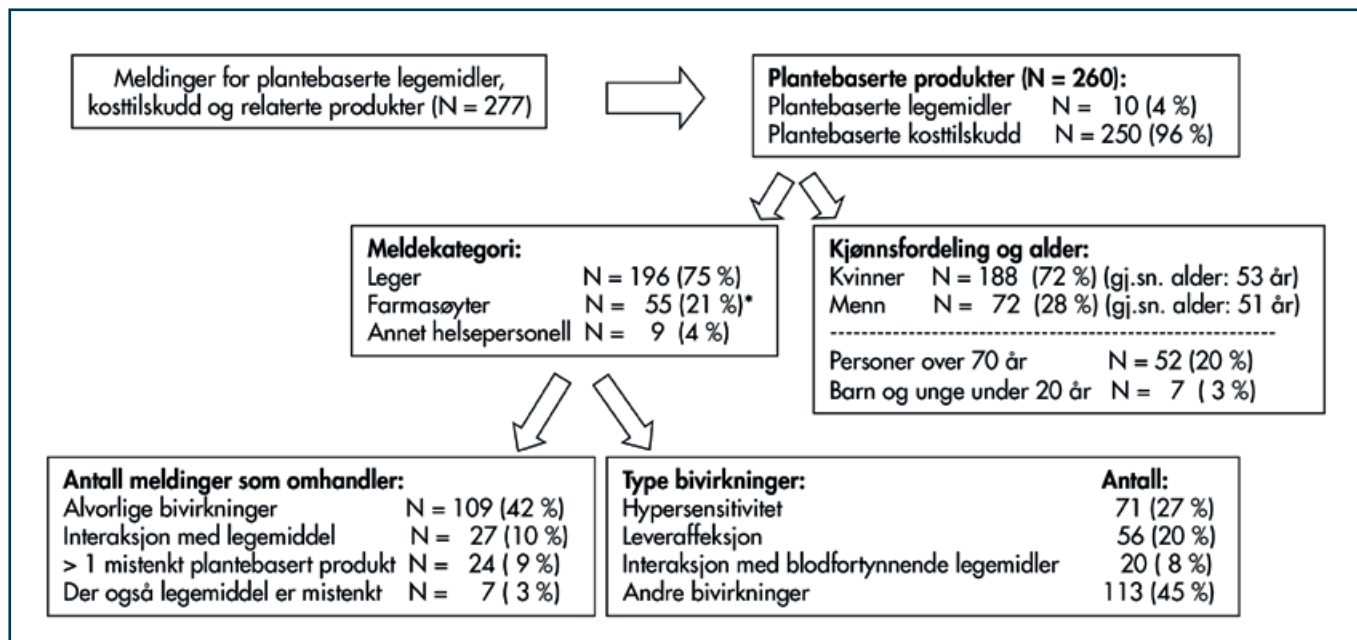
Fra 2003 til og med 2012 er det mottatt 277 bivirkningsmeldinger på kosttilskudd, relaterte produkter og plantebaserte legemidler. Av disse gjelder 260 plantebaserte produkter (94 %), hvorav kosttilskudd utgjør hele 96 %. Produktene som ikke er

plantebaserte er hovedsakelig rene vitamin- og mineralpreparater, fiskeoljer eller probiotika. Karakteristika for bivirkningsmeldingene er presentert i figur 1. De siste 10 år er det sendt inn gjennomsnittlig 26 bivirkningsmeldinger på plantebaserte produkter per år, men figur 2 viser at antall meldinger varierer fra år til år, med toppår i 2005 med 36 meldinger og 2009 med 52 meldinger. Siden 2009 har antall meldinger sunket år for år. I 2012 ble det kun mottatt 10 meldinger, hvorav ingen var fra farmasøyter. Totalt er det 10 meldinger på plantebaserte legemidler i den norske bivirkningsdatabasen. Disse er innsendt av farmasøyter, og ingen av dem er klassifisert som alvorlige. De hyppigst rapporterte bivirkningene er hypersensitivitetsreaksjoner (27 %), leveraffeksjon (20 %) og interaksjoner med blodfortynnende legemidler (8 %) (figur 1). Warfarin var involvert i 19 av de 27 tilfellene der det var mistanke om interaksjon mellom legemiddel og plantebasert kosttilskudd. Pasientenes samtidige legemiddelbruk oppgis i varierende grad. Aldersfordelingen for pasientene som fikk bivirkninger er presentert i figur 3.

DISKUSJON

Meldefrekvens og underrapportering

Det meldes få bivirkninger på plantebaserte produkter, og tendensen ser ut til å være fallende (figur 2). Den økte meldefrekvensen i 2005 og 2009 kan delvis skyldes økt fokus på bivirkninger av kosttilskudd. I september 2004 og februar 2009 ble det advart mot henholdsvis produktene PhuChee og Fortodol, fordi det ble avdekket innhold av legemidler (3). I 2004 ble det innsendt 11 meldinger på kosttilskuddet PhuChee (med deksametason), der pasienter hadde fått steroidbivirkninger. Fortodol, ekstrakt av gurkemeie (*Curcuma longa* L.), ble analysert etter at RELIS hadde mottatt flere henvendelser og bivirkningsmeldinger fra helsepersonell med mistanke om leverbivirkninger. Kosttilskuddet viste seg å være



Figur 1. Karakteristika for bivirkningsmeldingene for plantebaserte produkter i perioden 2003–2012.
 *Før farmasøytrappoteringsen ble innført i 2005, var det sendt inn én melding fra farmasøyt.

tilsatt nimesulid som er et smertestillende legemiddel (NSAID) som ikke er godkjent i Norge, og som er kjent for å kunne gi leverskade (3, 4). Om slike skandaler har effekt på meldefrekvens er ikke dokumentert, men dersom det skulle ha en effekt ser den i så fall ut til å være kortvarig. Det ser ut til at svingningen i meldefrekvens på plantebaserte produkter samsvarer med svingningene i meldefrekvens for ordinære legemidler (figur 2), men antall rapporter på plantebaserte produkter er så lavt at svingninger fra år til år også kan skyldes tilfeldigheter.

Det er liten grunn til å tro at nedgangen i antall meldinger skyldes at færre pasienter får bivirkninger av plantebaserte produkter i Norge. Underrapportering av bivirkninger er imidlertid et kjent fenomen over hele verden, og det er konsensus om at kun 1–10 % av alle bivirkninger på ordinære legemidler blir meldt (5–7). Publisert litteratur antyder at underrapporteringen er enda større for plantebaserte produkter (6, 7). Det ser ut til å være en generell oppfatning om at plantebaserte produkter er naturlige og derfor ufarlige og uten bivirkninger. Det er ikke alltid tilfelle. Toksiske effekter av enkelte planter har vært kjent i uminnelige tider (8), men vi vet generelt lite om bivirkninger forbundet med de plantebaserte produktene som er på markedet i dag (7). Studier indikerer at 50–70 % av befolkningen i den vestlige verden bruker komplementær og alternativ medisin (9). Det er derfor viktig å minne om at bivirkninger kan forekomme og at disse

bør meldes. Det kan være flere grunner til underrapportering av bivirkninger, blant annet at helsepersonell ikke er klar over at pasientene bruker plantebaserte produkter, usikkerhet rundt årsakssammenheng mellom produktet og bivirkning eller at rapporteringen ikke blir prioritert i en travelt hverdag. Det kan også skyldes usikkerhet omkring meldeordningen (10).

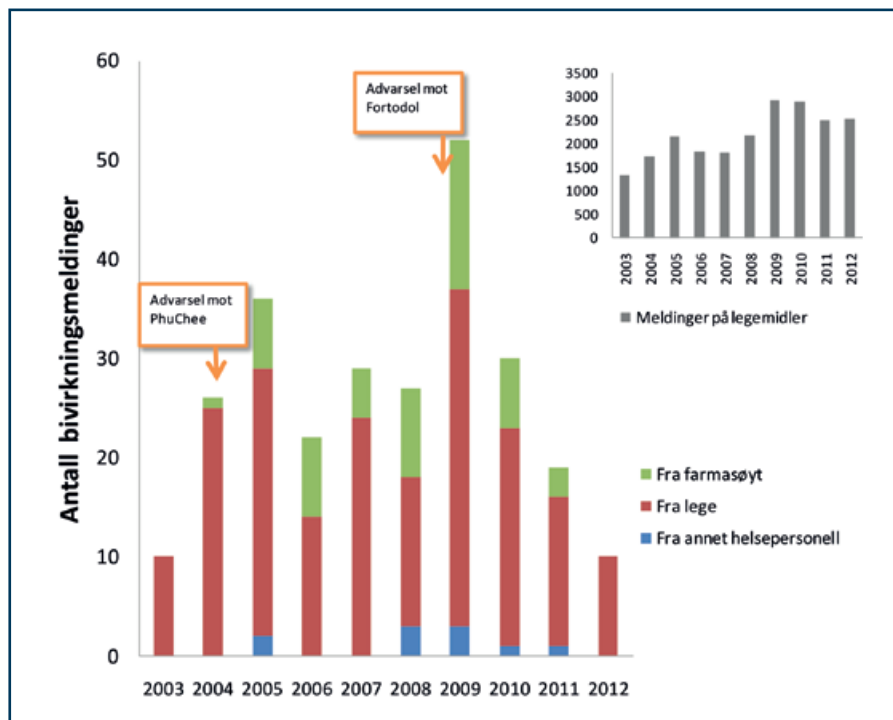
Meldeordningen og hvem som melder

Helsepersonell kan melde bivirkninger på kosttilskudd til RELIS via spontanrapporteringssystemet for legemidler. Meldingene blir håndtert på lik linje med bivirkningsmeldingene for legemidler, og videresendt til Mattilsynet. Det er en stor svakhet ved systemet at det per i dag kun er helsepersonell som kan melde via denne ordningen, og at bransjen og pasienter faller utenfor. Dette kan føre til at det tar lengre tid å oppdage problemer med produktene. Det ser ut til å være en økende tendens, også internasjonalt, til at bivirkninger på plantebaserte produkter kan meldes via spontanrapporteringssystemer for legemidler (11). I flere land kan pasienter rapportere om bivirkninger på plantebaserte produkter via samme rapporteringssystem som for legemidler (12,13). I USA har bransjen (produsenter og distributører) krav om å melde fra til Food and Drug Administration om alvorlige bivirkninger av sine kosttilskudd innen 15 dager (13). I Norge er det ingen meldeplikt for bivirkninger av kosttilskudd. En fordel ved spontanrapporteringssystemet

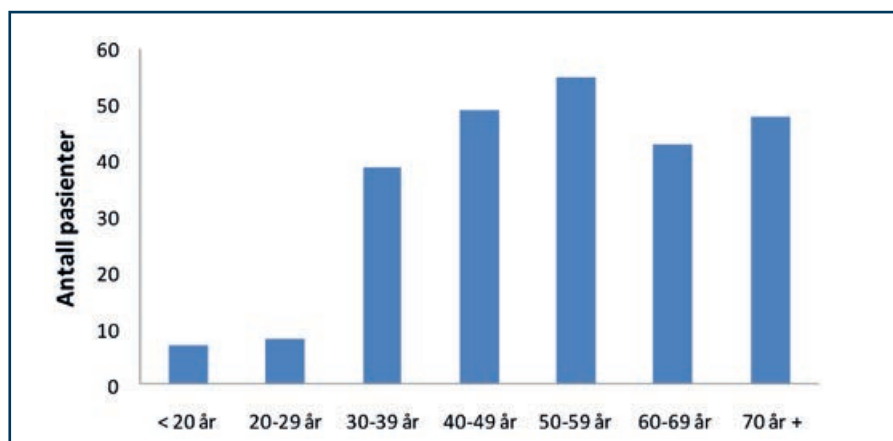
er at man kan oppdage nye og/eller sjeldne bivirkninger raskere, fordi det omfatter hele populasjonen som bruker produktene. Rapporteringsevillighet er en forutsetning for at en slik ordning skal fungere. Spontanrapporteringssystemet genererer signaler som må bekreftes/avkreftes ved formelle studier eller videre erfaring, og kan ikke brukes til å angi frekvens av bivirkninger.

Studier av spontanrapporterte bivirkninger på plantebaserte produkter er hovedsakelig presentert som postere på konferanser som International Society of Pharmacovigilance (2009 og 2010) og European Congress for Integrative Medicine (2010 og 2012), og ikke som selvstendige artikler. Det er derfor vanskelig å sammenlikne bivirkningsdata fra ulike land.

På grunn av problemer med underrapportering av bivirkninger av plantebaserte produkter i spontanrapporteringssystemet (passiv overvåking), er det foreslått en mer «aktiv overvåking». I SONAR-studien (Study of Natural Health Product Adverse Reactions) ble farmasøyter på apotek bedt om å samle inn data om bruk av kosttilskudd de siste tre månedene og eventuelle bivirkninger hos alle pasienter som kom på apoteket med en resept på et legemiddel. Totalt ble 2615 pasienter inkludert, og mulige bivirkninger ble identifisert hos 7,4 % av pasientene som brukte kosttilskudd og legemidler samtidig (11). Siden farmasøyter på apotek både selger og har kunnskap om plantebaserte produkter, bivirkninger og interaksjonsproblematikk vil apoteket være



Figur 2. Antall bivirkningsmeldinger i den norske bivirkningsdatabasen på plantebaserte produkter per år fordelt på meldekategori. Grafen øverst til høyre viser totalt antall bivirkningsmeldinger på legemidler i samme tidsperiode. I september 2004 og februar 2009 ble det på bakgrunn av bivirkningsmeldinger avslørt ulovlige legemiddeltilsetninger i kosttilskuddene PhuChee (deksametason) og Fortodol (nimesulid).



Figur 3. Aldersfordelingen blant pasientene fra bivirkningsmeldingene på plantebaserte produkter.

et spesielt godt egnet sted for en slik aktiv monitorering.

Leger har sendt inn flest bivirkningsmeldinger på plantebaserte produkter (75 %), fulgt av farmasøyter (21 %) og annet helsepersonell (4 %) (figur 1). For ordinære legemiddelbivirkninger står leger for cirka 55 % av meldingene, annet helsepersonell 25 % og farmasøyter 7 % (14). For å øke melderfrekvens for bivirkninger av plantebaserte produkter kan det være gunstig å involvere sykepleiere i større grad. Sykepleiere utgjør

en stor gruppe helsepersonell som håndterer legemidler til pasienter. De har anledning til å samtale med pasientene om bruk av plantebaserte produkter og eventuelle bivirkninger av disse. Per i dag synes sykepleiere å være en lite utnyttet ressurs når det gjelder bivirkningsrapportering av slike produkter. Det bør også legges til rette for at de som selger plantebaserte kosttilskudd har mulighet for melde bivirkninger på produktene innenfor spontanrapporteringssystemet selv om de ikke er helsepersonell.

Hvem får bivirkninger av plantebaserte produkter?

I den norske databasen gjelder 72 % av disse bivirkningsmeldingene kvinner. Tallet er noe høyere enn for ordinære legemiddelbivirkninger, der kvinner utgjør cirka 60 % (14). En italiensk studie som over åtte år samlet spontanrapporterte bivirkninger på helsekostprodukter, fant et liknende resultat; 66 % av 445 meldinger gjaldt kvinner. Gjennomsnittsalderen var 42 år (15). I Norge kan kjønns- og aldersfordelingen hos pasientene (figur 1 og figur 3) gjenspeile forbruket av plantebaserte produkter. Ifølge Bransjerådet for Naturmidler har det tidligere vært en overvekt av kvinner over 55 år som har brukt slike produkter, mens tilveksten de senere år er størst i gruppen 35 år og oppover (16).

Hva meldes?

Det meldes langt flere bivirkninger for plantebaserte kosttilskudd enn for plantebaserte legemidler (96 % versus 4 %). Dette kan skyldes at det er svært få godkjente plantebaserte legemidler på det norske markedet, og at forbruket av disse er begrenset. Det kan også være at det er flere problemer knyttet opp mot kvalitet og sikkerhet av plantebaserte produkter som ikke har en forhåndsgodkjenning. Produktene kan erverves fra en rekke ulike kanaler som blant annet internett, postordre, helsekostbutikker og apotek. Informasjon om hvor produktene er kjøpt er sjelden oppgitt i bivirkningsmeldingene. Det er kjent at det er økt risiko knyttet til produkter som selges via internett. Tollmyndighetene registrerer at det er en massiv import av slike produkter (17). Det er ikke sikkert at forbruker anser det som naturlig å fortelle om bivirkninger av produkter kjøpt via internett til helsepersonell på apotek eller legekantoret. For at myndighetene på et tidlig tidspunkt skal kunne oppdage problemer med slike produkter, bør forbruker oppfordres til å melde fra til RELIS via helsepersonell.

En av ti meldinger gjelder interaksjoner med legemidler. Oppmerksomheten rundt at plantebaserte produkter kan interagere med legemidler er av nyere dato (8), og problemstillingen ble særlig aktualisert etter at det rundt år 2000 ble meldt om flere tilfeller med avstøtningsreaksjoner hos hjerte- og nyretransplanterte pasienter som kombinerte prikkperikum (johannesurt, *Hyperikum perforatum* L.) og cyklosporin (18–20). I de norske meldingene med interaksjonsproblematikk er warfarin en gjenganger. Dette er ikke overraskende. Warfarin har et smalt terapeutisk vindu og et stort interaksjonspotensial, og er det legemiddelet det meldes flest bivirkninger på i Norge (14). Gene-

relt har vi lite kunnskap om interaksjoner mellom plantebaserte produkter og legemidler. Med jevne mellomrom publiseres det oversiktsartikler på dette feltet (21, 22). For noen få plantebaserte produkter finnes det interaksjonsstudier, men i de fleste tilfeller er kunnskapen basert på kasusrapporter av varierende kvalitet. Dette gjenspeiles også ved at ulike interaksjonsdatabaser ikke inkluderer de samme interaksjonene, og at risikoen blir ulikt klassifisert. Ved bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu bør man helst unngå plantebaserte produkter, siden konsekvensene ved en mulig interaksjon kan få dramatiske følger. Når det er mistanke om en legemiddelbivirkning, bør det samtidig spørres om pasienten tar plantebaserte kosttilskudd. I så fall bør dette angis i meldingen. I bivirkningsmeldingene på plantebaserte produkter oppgis pasientenes samtidige legemiddelbruk i varierende grad. For å oppdage nye, potensielle interaksjoner er det viktig å inkludere samtidig legemiddelbruk.

I 24 meldinger er mer enn ett plantebasert kosttilskudd mistenkt. Når pasienter starter med flere kosttilskudd samtidig, er det vanskelig å fastslå hvilket av produktene som har gitt reaksjonen eller om det er kombinasjonen som kan være problematisk.

De hyppigst rapporterte bivirkningene, hypersensitivitetsreaksjoner (27 %), leveraffeksjon (20 %) og interaksjoner med warfarin (8 %) (figur 1), er blant dem som nevnes spesielt i Overvåkningslisten og som det oppfordres spesielt til at meldes (2). Disse blir kort omtalt under.

HYPERSENSITIVITETSREAKSJONER

Det blir meldt om flere typer hypersensitivitetsreaksjoner av ulik alvorlighetsgrad, fra kløe og utslett til sjeldne tilfeller av angioødem og anafylaktiske reaksjoner. I de fleste tilfellene mangler det informasjon om pasienten har kjente allergier. Det er vanskelig å vurdere sikkerheten ved bruk av et kosttilskudd hos en pasient når kosttilskuddet inneholder en rekke ulike planteekstrakter, og/eller mangler fullstendig innholdsdeklarasjon. Kunnskap om allergipotensialet for ulike planter er begrenset, og testing av planteallergier er ofte problematisk på grunn av et begrenset antall kommersielt tilgjengelige standardiserte testsubstanser. Det er også en fare for at man under testing med plantedeler eller -ekstrakter kan gi aktiv sensitisering. En stor andel av plantene som brukes tilhører kurvblomstfamilien og inneholder seskviterpenlaktoner. Kryss-sensitisering er mulig, men avhenger av forbindelsenes stereokjemi (23). For personer med kjent allergi mot arter fra kurvplantefamilien (for eksempel

burot), advares det ofte generelt mot inntak av plantebaserte produkter som inneholder arter fra denne familien (24). Fotosensitisering er rapportert i litteraturen, blant annet ved peroralt inntak av prikkperikum (25), men er nok mer vanlig ved topikal applisering av produkter med eteriske oljer.

LEVERBIVIRKNINGER

Et lite antall planter inneholder kjente hepatotoksiner som for eksempel pyrrolizidinalkaloïder, men for de fleste plantebaserte produkter der det foreligger mistanke om leverbivirkninger, er ingen hepatotoksiner identifisert og virkningsmekanismer er ukjente (26). Dette gjelder også for mange legemidler. Leverreaksjonen angis da som idiosynkratisk. Idiosynkratiske reaksjoner er doseuavhengige og kan være allergisk betingede (27). Forurensninger i plantemateriale og biprodukter som dannes under produksjonsprosessen kan også gi leverbivirkninger. Er plantematerialet forurenset med mugg, kan det inneholde aflatoxiner som er svært levertoksiske (28). En utfordring er at mange plantebaserte produkter inneholder en kombinasjon av ulike planteekstrakter, og at ekstraktene ikke er standardiserte. Kvalitet i alle ledd ved produksjon av plantebaserte produkter er viktig for å minske risiko for bivirkninger.

I bivirkningsmeldingene angis graden av leverpåvirkning fra å være en moderat, reversibel økning i leverenzymen til hepatitt og leversvikt. Meldingene sendes ofte inn etter at legen har utelukket andre årsaker. Data tyder på at kvinner er mer eksponert for leverbivirkninger av plantebaserte produkter enn menn (29). Det er også grunn til å anta at høy alder, alkoholforbruk, genetiske faktorer, komorbiditet, høy BMI, fasting og dårlig ernæring kan være risikofaktorer for leverbivirkninger av plantebaserte produkter, som det er for legemidler (27). Mange av kasusrapportene der alvorlige leverbivirkninger har blitt knyttet til spesifikke droger er av dårlig kvalitet (30). Det har derfor vært stor diskusjon om hvorvidt dokumentasjonen som foreligger på leverbivirkninger av blant annet *Pelargonium sidoides* DC. og Kava-Kava (*Piper methysticum* G. Forster) er tilstrekkelig til å kunne konkludere med at plantene kan være levertoksiske (27, 29). Kava-Kava ble forbudt solgt i flere land i Europa, samt Australia og Kanada på bakgrunn av rapporterte tilfeller om leversvikt (27). I Norge er Kava-Kava oppført på urtelisten som reseptpliktig legemiddel, mens pelargonium-arter er klassifiserte som handelsvarer (31).

Mange plantebaserte slankeprodukter har vært assosiert med leverbivirkninger (26). I 2010 omhandlet hele ti av de 30

bivirkningsmeldingene på kosttilskudd til RELIS et slankeprodukt, og av disse gjaldt fire leverbivirkninger. Ett av disse produktene inneholdt blant annet ekstrakt fra grønn te. Produkter med ekstrakter av grønn te (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) har vært knyttet til leverbivirkninger over flere år. Pasientene har brukt kosttilskuddene i forbindelse med slanking eller som «rensekur». Flere lands legemiddelmyndigheter deler bekymring om mulige leverskader knyttet til bruk av oppkonsentrerte ekstrakter fra grønn te (32). En teori er at leverreaksjonene kan være knyttet til høyt innhold av katekiner. Ved normale forhold er mengden katekiner som tas opp i kroppen lav, men ved for eksempel fasting og gjentatt inntak kan nivået av katekiner i blodet bli høyt og føre til påvirkning av leveren. Det er også foreslått at allergi kan være en forklaring (33, 34). I flere tilfeller har plantebaserte slankeprodukter vist seg å inneholde ulovlige innholdsstoffer, blant annet sibutramin (35–39). De fleste av disse produktene har vært solgt over internett og vært merket som «naturlige». Inntak av slike produkter er forbundet med stor risiko.

INTERAKSJONER MED WARFARIN

I de fleste meldingene der det er mistanke om interaksjon mellom warfarin og plantebaserte produkter, er det rapportert om økt INR og/eller blødning. Warfarin har et smalt terapeutisk vindu, og både manglende effekt og forsterket effekt kan ha fatale konsekvenser for pasienten. I en britisk studie av warfarinpasienter oppga så mange som 44 % at de brukte kosttilskudd ukentlig eller oftere (40). Tall fra Storbritannia viste også at 90 % av pasientene ikke diskuterte bruk av naturmidler med legen sin (41). Det er vanskelig å forutsi om et plantebasert produkt vil kunne interagere med warfarin, fordi dette i de fleste tilfeller ikke er systematisk undersøkt. Dokumentasjonen består hovedsakelig av kasusrapporter av varierende kvalitet. Interaksjonsmekanismene kan være flere, for eksempel hemming eller induksjon av metabolismezzymer (særlig CYP2C9), endring av biotilgjengelighet av warfarin eller innhold av vitamin K. Det er viktig å være klar over at plantebaserte produkter også kan påvirke blodplatene, noe som ikke oppdages ved måling av INR (42). Ved bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu bør pasienter informeres om en mulig risiko ved kombinasjon med plantebaserte produkter.

KONKLUSJON

De siste ti år er det sendt inn 260 bivirkningsmeldinger på plantebaserte produkter

til RELIS hvorav 250 gjelder kosttilskudd. Leger melder flest bivirkninger. De hyppigst meldte bivirkningene er leverreaksjoner, hypersensitivitet og interaksjoner med warfarin. Det har vært en nedgang i rapporteringen av bivirkninger de siste tre år. For å få økt kunnskap om disse produktene bør det meldes flere bivirkninger, og farmasøyter oppfordres til å ha økt fokus på bivirkningsrapportering.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Rapportering av bivirkninger fra farmasøyter. 2004. <http://staging.legemiddelverket.no/upload/77950/Brosjyre-14des-trykk.pdf>
2. Statens legemiddelverk. Overvåkningslisten. www.legemiddelverket.no (søk 04.01.2012).
3. Legemiddelverket. Kosttilskudd som brukes mot smerter. www.legemiddelverket.no (publisert 02.11.2012).
4. Kechagias S, Hågg S, Lofti K. Läkemedelsorsakad leverskada av kosttilskottet Fortodol. Manipulerat preparat försenade diagnos. Läkartidningen 2010; 107: 186–8.
5. Harg P, Lislevand H, Buajordet I et al. Bivirkningsrapportering og legemiddelovervåkning. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 331–2.
6. World Health Organization. WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: WHO, 2004. http://libdoc.who.int/publications/2004/9241592214_eng.pdf
7. Walji R, Boon H, Barnes J et al. Adverse event reporting for herbal medicines: A result of market forces. Healthcare Policy 2009; 4: 77–89.
8. Stephens MDB. The dawn of drug safety. Hampshire: George Mann Publications, 2010.
9. Veitch NC, Smith M, Barnes J et al. Herbal Medicines. Preface to the fourth edition. Pharmaceutical Press. www.medicinescomplete.com (publisert 10.2012).
10. Walji R, Boon H, Barnes J et al. Reporting natural health product related adverse drug reactions: is it the pharmacist's responsibility? Int J Pharm Pract 2011; 19: 383–91.
11. Vohra S, Cvijovic K, Boon H et al. Study of natural health product adverse reactions (SONAR): Active surveillance of adverse events following concurrent natural health product and prescription drug use in community pharmacies. PLoS ONE 2012; 7: e45196. doi:10.1371/journal.pone.0045196.
12. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Yellow Card Scheme. <http://yellowcard.mhra.gov.uk/> (søk 03.01.2013).
13. US Food and Drug Administration (FDA). Dietary supplements – adverse event reporting. www.fda.gov/food/dietarysupplements/alerts/ucm111110.htm (søk 04.01.2012).
14. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapport 2011. www.legemiddelverket.no
15. Menniti-Ippolito F, Firenzuoli F. Safety of natural health products: Eight year results of the Italian monitoring system. Poster. Eur J Int Med 2010; 2: 210.
16. Bransjerådet for naturmidler (BRN). Markedsstatistikk. <http://brn.no/brnno/> (søk 20.12.2012).
17. Mattilsynet. Internasjonal storaksjon mot netthandel av ulovlige legemidler. Mange kjøper fremdeles kosttilskudd og medisiner på internett. www.matportalen.no (publisert 04.10.2012).
18. Ruschitzka F, Meier P, Turina M et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 2000; 355: 548–9.
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on Hypericum perforatum L., Herba. www.ema.europa.eu (publisert 12.11.2009).
20. Langer JW. Politikens bog om naturlægemidler. København: Politikens Forlag A/S, 2002.
21. Tsai HH, Lin HW, Pickard S et al. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements. A systematic literature review. Int J Clin Pract 2012; 66: 1056–78.
22. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An updated systematic review. Drugs 2009; 69: 1777–98.
23. Aberer W. Contact allergy and medicinal herbs. JDDG 2008; 6: 15–24.
24. Natural Medicines Comprehensive Database. www.naturaldatabase.com/ (søk 04.01.2012).
25. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. Br J Dermatol 2000; 143: 923–9.
26. Licata A, Macaluso FS, Craxi A. Intern Emerg Med 2012; doi: 10.1007/s11739-012-0777-x (publisert 04.04.2012).
27. Schjøtt J. Adverse effects of drugs and toxins on the liver. I: Mizuguchi Y, red. Liver Biopsy in Modern Medicine. Rijeka: InTech, 2011. Tilgjengelig via: http://cdn.intechopen.com/pdfs/21433/InTech-Adverse_effects_of_drugs_and_toxins_on_the_liver.pdf
28. Firenzuoli F, Gori L, Mugelli A et al. Current issues and perspectives in herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. Intern Emerg Med 2012; doi: 10.1007/s11739-012-0853-2. (publisert 13.10.2012).
29. Stieckel F, Patsenker E, Schuppen D. Herbal hepatotoxicity. J Hepatol 2005; 43: 901–10.
30. Teschke R, Schulze J. Suspected herbal hepatotoxicity: requirements for appropriate causality assessment by the US Pharmacopeia. Drug Saf 2012; 35: 1091–7.
31. Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten) 2009. Lovdata. www.lovdata.no/cgi-wifit/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991227-1565.html (søk 01.12.2012).
32. Health Canada. Monografi: Green tea extracts. 2008. www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_greentea-thevert-eng.php. (søk 01.12.2012).
33. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 331–41.
34. Dandapanula NS, Barrett ML, Chavez ML et al. Safety of green tea extracts. A systematic review by US Pharmacopeia. Drug Saf 2008; 31: 469–84.
35. National institute for public health and the environment. RIVM Report 370030002/2009: Trends in drug substances detected in illegal weight-loss medicines and dietary supplements. www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/370030002.pdf (publisert 2009).
36. Läkemedelsstyrelsen. Varannan «naturlig» bantningsprodukt innehåll läkemedel. www.lakemedelsverket.se (publisert 27.11.2012).
37. Mattilsynet. Advarer mot farlige slankemidler. www.mattilsynet.no (publisert 14.03.2011).
38. Mattilsynet. Advarsel om slankeproduktet Green Coffee 800. www.mattilsynet.no (publisert 19.01.2012).
39. Sundhedsstyrelsen. Ulovlige produkter med sibutramin. <http://laegemiddelstyrelsen.dk> (publisert 12.01.2012).
40. Leung VW, Shalansky SJ, Lo MK et al. Prevalence of use and the risk of adverse effects associated with complementary and alternative medicines in a cohort of patients receiving warfarin. Ann Pharmacother 2009; 43: 875–81.
41. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 433–51.
42. Solhaug V, Nergård CS. Interaksjoner mellom warfarin og naturmidler. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 1252–4.

Manuskriptet ble mottatt 22. januar 2013 og godkjent 16. april 2013.

RESEARCH ARTICLE, SUMMARY

Reporting of adverse reactions from plant-based products in Norway from 2003 to 2012

Purpose

Since 2003 the Regional Medicines Information and Pharmacovigilance centre (RELIS) has received reports from health care professionals on adverse reactions from dietary supplements and plant-based medicines. This article is the first review of these data, and highlights the trends in the reporting frequency, categories of health care professionals that are reporting, the side effects most frequently reported, the severity of the reactions and patient characteristics. It also includes a summary of knowledge of the most commonly reported side effects.

Materials and methods

The data includes all reports of plant-based products in the Norwegian safety database from 2003 to 2012.

Results and conclusion

Since 2003 RELIS has received 260 reports on adverse reactions associated with plant-based products. Of these, 96 % concern plant-based dietary supplements. Of the 10 reports on plant-based medicines, all were reported by pharmacists, and none were classified as severe. In the last three years, the reporting rate has decreased. In 2012, pharmacists did not report any adverse reactions from plant-based products. Hypersensitivity reactions ($n = 71$ (27 %)), hepatic events ($n = 56$ (20 %)) and interactions with anticoagulants ($n = 20$ (8 %)) were the most commonly reported adverse effects for plant-based products. Increased focus on adverse reactions reporting can lead to important knowledge about such products.