

NOTAT

Til [redacted], Kosttilskudsgruppen,
Fødevarerejseholdet

Vedr. Risikovurdering af kosttilskuddet "[redacted]"

Fra [redacted], DTU Fødevareinstituttet

4. oktober 2018
j.nr. 18/11421

Opdrag

Kosttilskudsgruppen har bedt om at få en risikovurdering af roden fra *Polygonum multiflorum* Thunb., som indgår i kosttilskuddet "[redacted]". Det fremgår af indlægssedlen, at produktet indeholder 3 mg radix polygوني multiflori per kapsel. Den anbefalede daglige dosis er 1-2 kapsler. Kosttilskudsgruppen beder om en konkret vurdering af kosttilskuddet med fokus på indholdet af *P. multiflorum*, som DTU Fødevareinstituttet tidligere har foretaget en negativ vurdering af.

Konklusion

Der er solid dokumentation for, at roden fra *P. multiflorum* kan forårsage alvorlige leverskader (toksisk hepatitis) hos mennesker.

Ingredienslistens beskrivelse af indholdet i kosttilskuddet er ikke troværdig. De amerikanske myndigheder (FDA) og senere også Fødevarestyrelsen har advaret forbrugerne mod at indtage "[redacted]" fra [redacted] pga. udeklareret indhold af to aktive lægemiddelstoffer: cyproheptadien, som er et antihistamin, og dexamethason, som er et glukokortikoid. Begge stoffer kan give alvorlige bivirkninger og kan f.eks. fremkalde dødsighed og påvirke evnen til at bekæmpe infektioner. FDA anbefaler personer, der har indtaget kosttilskuddet, at søge læge, fordi dexamethason kan påvirke binyrens funktion, så der kan opstå "withdrawal" symptomer, hvis en person holder op med at tage stoffet.

Det deklarerede indhold af roden fra *P. multiflorum* medfører et dagligt indtag på max. 6 mg rod ved indtag af den anbefalede daglige dosis. Der er ikke data til at fastsætte en grænse for sikkert indtag af roden. Derudover vurderer DTU Fødevareinstituttet, at kosttilskuddet "[redacted]" er sundhedsmæssigt betænkeligt pga. indholdet af de to udeklarede lægemiddelstoffer dexamethason og cyproheptadien.

Risikovurdering

Oplysninger om kosttilskuddet "

"Radix" er rod på latin dvs. at det er roden fra *P. multiflorum*, der indgår i kosttilskuddet, som er fremstillet af [redacted]

Der er ikke nærmere oplysninger om præparationsmetode. Den anbefalede daglige dosis er 1-2 kapsler, som giver et indtag på 3-6 mg rod. Der er på pakningen oplysninger om, at produktet ikke bør anvendes af børn under 12 år eller af gravide kvinder.

Baggrund

Polygonum multiflorum findes i Drogelisten (udgave fra 2000), hvor den er klassificeret som "ikke acceptabel". DTU Fødevareinstituttet har flere gange efterfølgende foretaget vurderinger af *P. multiflorum* senest i september 2018. Roden er vurderet som sundhedsmæssig betænkelig, fordi indtag hos mennesker har forårsaget toksisk hepatitis dvs. leverbetændelse som følge af en toksisk påvirkning. I det følgende notat er fokus fortsat på plantens skadelige effekter på leveren. Toksisk hepatitis bliver i dette notat oftest omtalt som leverskade eller skadelig påvirkning af leveren.

Litteratursøgning

DTU Fødevareinstituttet foretog en litteratursøgning den 13. august 2018 i databasen Web of Science med søgeordene: (polygonum multiflorum or reynoutria multiflora or fallopia multiflora) and (tox* or adverse or liver or hepatotox* or poisoning or intoxication). Der var 114 hits. Relevante artikler, blev skaffet hjem og gennemlæst. 14. august 2018 blev der i samme database yderligere søgt på ((fo-ti) or (fo ti) or heshouwu or he-shou-wu or (he shou wu) or shou-wu-pian or shouwupian or (shou wu pian) or shen-min or shenmin or (shen min)) and (tox* or adverse or liver or hepatotox* or poisoning or intoxication). Der var 36 hits. Her blev relevante artikler, der ikke allerede var fundet ved den tidligere søgning, skaffet hjem og gennemlæst. Hvis artiklerne henviste til yderligere relevant information, blev denne information også fremskaffet og gennemlæst.

Ved søgning på Internettet på " " fandt DTU Fødevareinstituttet frem til en advarsel udsendt af Den amerikanske fødevare- og lægemyndighed (FDA, "Food and Drug Administration") (FDA 2014). Fødevarestyrelsen (2015) har også offentliggjort en advarsel om kosttilskuddet.

Videnskabelige og danske navne

Det foretrukne videnskabelige navn for *Polygonum multiflorum* Thunb. har ændret sig. To botaniske databaser (The Plant List <http://www.theplantlist.org/> og US National Germplasm System <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxon/taxonomysearch.aspx>) har *Reynoutria multiflora* (Thunb.) Moldenke, som det foretrukne videnskabelige navn, mens *P. multiflorum* Thunb. er et synonymnavn. Et andet anvendt synonymnavn er *Fallopia multiflora* (Thunb.) Haraldson. Da de fleste videnskabelige artikler anvender det videnskabelige navn *P. multiflorum*, har DTU Fødevareinstituttet dog fortsat valgt at bruge navnet *P. multiflorum* i den aktuelle vurdering. Planten har ikke noget dansk navn (Jensen *et al.* 2003).

Udvidet fokus for vurderingen

De amerikanske myndigheder har fundet udeklarede aktive lægemiddelstoffer i " " fra virksomheden . Det giver derfor ikke mening alene at vurdere kosttilskuddets indhold af *P. multiflorum*. DTU Fødevareinstituttet har derfor valgt, at give en mere kortfattet vurdering af roden fra *P. multiflorum* efterfulgt af en beskrivelse af den udsendte advarsel fra myndighederne i USA og Fødevarestyrelsen.

Roden fra *P. multiflorum*

DTU Fødevarerinstitutionen blev første gang opmærksom på, at *P. multiflorum* kan forårsage toksisk effekt på leveren, efter at But *et al.* (1996) beskrev et tilfælde fra Hong Kong af leverbetændelse (toksisk hepatitis) hos en kvinde, der havde indtaget roden. Der er nu rapporteret om flere hundrede tilfælde af leverskade hos mennesker efter indtagelse af roden (Jung *et al.* 2011, Dong *et al.* 2015, Lei *et al.* 2015, Zhu *et al.* 2015, Zhu *et al.* 2016, Wang *et al.* 2015). En artikel gennemgår alene 450 tilfælde (Lei *et al.* 2015).

I kinesisk urtemedicin er roden blevet anvendt i ubehandlet, tørret form og efter traditionel kinesisk tilberedning (kogning sammen med sojabønner) (Lei *et al.* 2015, Wu *et al.* 2012, Lin *et al.* 2015). Den ubehandlede eller den kogte rod er blevet indtaget i pulveriseret form, som te, dekott (udtræk af roden fremstillet ved overhældning med vand og efterfølgende opvarmning i vandbad) eller er blevet udblødt i vand eller alkohol, hvorefter væsken er blevet indtaget. Der er set leverskader efter indtag af såvel ubehandlet som tilberedt rod, med alle de ovenfor nævnte tilberedninger og med f.eks. tabletter, hvor *P. multiflorum* har indgået som en ingrediens (Lei *et al.* 2015, Dong *et al.* 2014, Wang *et al.* 2015).

Sygdomstilfælde rapporteret i litteraturen har typisk været så alvorlige, at personerne i gennemsnit har været hospitalsindlagt fra 16 til 21 dage (Dong *et al.* 2014, Wang *et al.* 2015). Ophørt indtag af *P. multiflorum* evt. kombineret med behandling betød i de fleste tilfælde, at patienterne blev raske igen (Jung *et al.* 2011, Dong *et al.* 2015, Lei *et al.* 2015, Zhu *et al.* 2015, Zhu *et al.* 2016, Wang *et al.* 2015, Li *et al.* 2017a). Ifølge tal fra en enkelt undersøgelse udviklede 16% dog kroniske skader på leveren (Zhu *et al.* 2016). Der har også været tilfælde med så alvorlige leverskader efter indtag af roden, at nogle patienter døde og andre patienter måtte gennemgå en levertransplantation. En artikel har på baggrund af 450 tilfælde opgjort, at to procent af tilfældene førte til levertransplantation eller dødsfald (Lei *et al.* 2015). En anden artikel nævner dødsfald i tre procent af tilfældene (Zhu *et al.* 2016).

Det kan være vanskeligt at afklare, om der er en årsagssammenhæng mellem indtag af f.eks. en plante og opstået leversygdom. For *P. multiflorum* er der meget solide data for, at roden er årsag til leverskade, fordi den i en lang række tilfælde er blevet indtaget som eneste ingrediens af tidligere raske personer, andre grunde til leverskader hos patienterne er udelukket og sygdommens opståen og forløb peger på, at indtaget af *P. multiflorum* var årsag til sygdommen (Jung *et al.* 2011, Dong *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015). Yderligere er plantens skadelige effekter på leveren påvist i dyreforsøg i mus og rotter doseret med den ubehandlede eller præparerede rod og forskellige ekstrakter heraf (Wu *et al.* 2012, Li *et al.* 2017b, Xia *et al.* 2017).

Det er ikke endelig afklaret, hvilke stoffer i roden, der forårsager de toksiske effekter på leveren (Lin *et al.* 2015, Teschke *et al.* 2016, Liu *et al.* 2018). Mange nævner anthraquinoner (chrysophanol, emodin og rhein) som årsag (Teschke *et al.* 2016, Wang *et al.* 2015). Enkelte artikler har også som årsag peget på rodens høje indhold af forskellige stilbener, hvoraf 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-b-glucosid findes i størst mængde (Teschke *et al.* 2016, Lin *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015, Liu *et al.* 2018). Endelig er der spekulationer om, at rodens høje indhold af tanniner (15% af tørvægten) skulle være en medvirkende årsag (Liu *et al.* 2018).

Den engelske lægemiddelstyrelse ("UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency") udsendte i 2006 en advarsel om den mulige risiko ved at indtage roden fra *P. multiflorum* efter at have

modtaget flere bivirkningsindberetninger, hvor der var mistanke om, at roden eller produkter med indhold af denne havde forårsaget leversygdomme, herunder gulsot og hepatitis (WHO 2006).

De kinesiske myndigheder har advaret om brug af *P. multiflorum* (Zhu *et al.* 2016, Lin *et al.* 2017, Li *et al.* 2017b). Advarslen er udsendt i juli 2014 og er på kinesisk (Zhu *et al.* 2016). Der er beskrivelser, der tyder på, at man i den kinesiske urtemedicin, anbefaler en tidsmæssigt begrænset indtagelse af roden, men det har ikke været muligt at finde frem til specifikke anbefalinger. Der er set leverskader efter indtag af roden af *P. multiflorum* i doser under de anbefalede doser i den kinesiske farmakopé (2010), hvor en standarddosis er 3-6 g/dag for den ubehandlede rod og 6-12 g/dag for den præparerede (Lei *et al.* 2015). Den kinesiske fødevarer- og lægemiddelstyrelse har ifølge en kilde nedsat den anbefalede dosering til 1,5 g/dag for den ubehandlede og til 3,0 g/dag for den præparerede rod og har yderligere tilføjet, at forstyrret leverfunktion eller en familiehistorie med leversygdomme er uforenlig med anvendelse af *P. multiflorum* (Lin *et al.* 2017).

Den mindste rapporterede dosis beskrevet som årsag til leverskade hos mennesker er 0,8 gram rod/dag (Wang *et al.* 2015). I de fleste tilfælde, hvor mennesker er blevet syge efter indtag af roden er det ikke angivet, hvilken daglig dosis som medførte leverskade. Det vides derfor ikke, om endnu lavere doser kan have en levertoksisk effekt. Der er ikke i den tilgængelige litteratur data til at fastsætte en grænse, hvorunder det er sikkert at indtage roden fra *P. multiflorum*.

Indhold af udeklarede lægemidler i "

31. oktober 2014 udsendte FDA, den amerikanske fødevarer- og lægemiddelmyndighed, en advarsel om, at " " fremstillet af virksomheden indeholdt to udeklarede lægemiddelstoffer, dexamethason og cyproheptadien (FDA 2014). Dexamethason er et glukokortikoid, som kan nedsætte en persons evne til at bekæmpe infektioner, forårsage højt blodsukker, give muskelproblemer og psykiatriske problemer. Ved længere tids indtagelse eller indtagelse i høje doser kan glukokortikoider nedsætte binyrens funktion, hvilket kan give symptomer ved for hurtig nedtrapning af brugen (FDA 2014, medicin.dk). Cyproheptadin er et antihistamin, som kan virke sløvende (FDA 2014). FDA advarer også om, at de fundne lægemidler kan forårsage alvorlige bivirkninger, hvis de kombineres med andre lægemidler. FDA anbefaler brugere af " g " at henvende sig til deres læge. Hvis binyrens funktion er påvirket, skal det sikres, at der ikke opstår symptomer (såkaldte "withdrawal" symptomer), når brugerne holder op med at indtage dexamethason (FDA 2014, medicin.dk).

Fødevarestyrelsen har i 2015 udsendt en advarsel mod " som blev markedsført på dansksprogede hjemmesider. I advarslen refereres til FDAs fund af udeklarede lægemiddelstoffer og indholdet af *P. multiflorum*.

Sammendrag og konklusion

Der er solid dokumentation for, at roden fra *P. multiflorum* kan forårsage alvorlige leverskader (toksisk hepatitis) hos mennesker. I den videnskabelige litteratur er der beskrevet flere hundrede sygdomstilfælde, hvor de fleste patienter været hospitalsindlagt i forbindelse med leverskaden. De fleste patienter er blevet raske igen, når de er holdt op med at indtage roden, men der er også tilfælde, hvor patienten døde, og andre, hvor leveren har været så ødelagt, at patienten måtte gennemgå en

levertransplantation. I de rapporterede tilfælde, hvor der er givet oplysninger om det daglige indtag, har indtaget været højere end de 3-6 mg rod, som er deklareret på kosttilskuddets ingrediensliste, men der er ikke data til at fastsætte en grænse for sikkert indtag af roden.

Ingredienslisten beskriver ikke indholdet i produktet troværdigt. De amerikanske myndigheder (FDA) har advaret forbrugerne mod at indtage " " i" tra " Advarslen skyldes, at der i produktet blev fundet to udeklarede aktive lægemiddelstoffer: glukokortikoidet dexamethason og antihistaminet cyproheptadien. Begge stoffer kan have alvorlige bivirkninger og FDA anbefaler personer, der har indtaget produktet, at søge læge, fordi dexamethason kan påvirke binyrens funktion, så personen kan udvikle "withdrawal" symptomer, hvis man brat holder op med at tage stoffet.

Referencer

But P P-H, Tomlinson B, Lee K-L. (1996) Hepatitis related to the Chinese medicine shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Human Toxicol* 38: 280-281.

Dong H, Slain D, Cheng J, Ma W, Liang W (2014), Eighteen cases of liver injury following ingestion of *Polygonum multiflorum*. *Complementary Therapies in Medicine* 22: 70-74.

FDA (2014) Ginseng Kianpi Pil; Public notification – undeclared drug ingredients. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406124018/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm421303.htm>

Fødevarestyrelsen (2015) Advarsel mod produktet "Ginseng Kianpi Pil". Pressemeddelelse udsendt 13. oktober 2015 – opdateret 26. oktober 2015 <https://www.foedevarestyrelsen.dk/Nyheder/Aktuelt/Sider/Advarsel-mod-produktet-Ginseng-Kianpi-Pil-grundet-indhold-af-udeklarede-stoffer.aspx>

Jensen HA, Arnklit F, Jensen J (2003) Anbefalede plantenaevne. Plantedirektoratet, Gads Forlag. ISBN 87-12-04028-2.

Jung KA, Min HJ, Yoo SS, Kim HJ, Choi SN, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Jung WT, Lee OJ, Lee JS, Shim SG (2011) Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Gut and Liver* 5, 4: 493-499.

Lei X, Chen J, Ren J, Li Y, Zhai J, Mu W, Zhang L, Zheng W, Tian G, Shang H (2015) Liver damage associated with *Polygonum multiflorum* Thunb.: A systematic review of case reports and case series. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 459749.

Li C-y, He Q, Gao D, Li R-y, Zhu Y, Li H-f, Feng W-w, Yang M-h, Xiao X-h, Wang J-b (2017a) Idiosyncratic drug-induced liver injury linked to *Polygonum multiflorum*: A case study by pharmacognosy. *Chinese Journal of Integrated Medicine* 23, 8: 625-630.

Li Y-X, Gong X-H, Liu M-C, Peng C, Li P, Wang Y-T (2017b) Investigation of liver injury of *Polygonum multiflorum* Thunb. in rats by metabolomics and traditional approaches. *Frontiers in Pharmacology*. 8: Article 791.

Lin L, Ni B, Lin H, Zhang M, Li X, Yin X, Qu C, Ni J (2015) Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: A review. *J Ethnopharmacol* 159: 158-183.

Liu Y, Wang Q, Yang J, Guo X, Liu W, Ma S, Li S (2018). *Polygonum multiflorum* Thunb.: A review on chemical analysis, processing mechanism, quality evaluation, and hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology* 9, Article 364: 1-16.

Medicin.dk (2018) Dexamethason <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/8576> (Hjemmesiden blev besøgt 4. oktober 2018).

Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G (2016) Traditional Chinese Medicine (TCM) and herbal hepatotoxicity: RUCAM and the role of novel diagnostic biomarkers such as microRNAs. *Medicines* 3, 18; doi:10.3390/medicines3030018.

Wang J, Ma Z, Niu M, Zhu Y, Liang Q, Zhao Y, Song J, Bai Z, Zhang Y, Zhang P, Li N, Meng Y, Li Q, Qin L, Teng G, Cao J, Li B, Chen S, Li Y, Zou Z, Zhou H, Xiao X (2015) Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med*. 9, 4: 457-467. DOI 10.1007/s11684-015-0417-8.

WHO (World Health Organization) (2006) *Polygonum multiflorum* risk of liver effects. WHO Pharmaceuticals Newsletter nr. 3: 4. http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_3.pdf

Wu X, Chen X, Huang Q, Fang D, Li G, Zhang G (2012) Toxicity of raw and processed roots of *Polygonum multiflorum*. *Fitoterapia* 83: 469-475.

Xia X-H, Yuan YY, Liu M (2017) The assessment of the chronic hepatotoxicity induced by polygoni multiflori radix in rats: A pilot study by using untargeted metabolomics method. *J Ethnopharmacol* 203: 182-190.

Zhu Y, Li Y-g, Wang J-b, Liu S-h, Wang L-f, Zhao Y-i, Bai Y-f, Wang Z-x, Li J-y, Xiao X-h (2015) Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut and Liver* 9, 4: 525-533.

Zhu Y, Niu M, Chen J, Zou Z, Ma Z-j, Liu S-h, Wang R-i, He T-t, Song H-b, Wang Z-x, Pu S-b, Ma X, Wang L-f, Bai Z-f, Zhao Y-l, Li Y-g, Wang J-b, Xiao X-h (2016) Hepatobiliary and pancreatic: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroen Hepatol* 31: 1476-1482.