

NATURLEGEMIDLER - DOKUMENTERTE EFFEKTER, BIVIRKNINGER OG POTENSIELLE LEGEMIDDELINTERAKSJONER

Trond Oskar Aamo
Spesialist i klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital HF

Bruk av naturprodukter i forbindelse med forbygging og behandling av sykdom har økt i betydelig grad de siste 10-20 årene. I markedsføringen mange av disse produktene fremsettes påstander om positive effekter på helse og sykdom. Dokumentasjonen for mange av påstandene er mangelfull. Mange av de som bruker naturprodukter bruker også legemidler. Dette kan føre til interaksjoner som er klinisk relevante og i noen tilfeller kan være svært alvorlige. Tall fra USA tyder på at mindre enn 1% av denne type interaksjoner rapporteres. På samme måte som for effektene, er også dokumentasjonen for interaksjoner mangelfull. Det er vist at mindre enn 15% av hyppig refererte interaksjoner var tilfredsstillende dokumentert. En stor utfordring i denne sammenheng er den mangelfulle kommunikasjon og åpenhet mellom den enkelte lege og pasient om bruk av naturprodukter. Det er mange årsaker til dette, men det er ikke til å komme i fra at hovedansvaret må tilligge legen.

I det videre vil gjennomgangen begrense seg til å omfatte noen av de mest brukte naturlegemidlene i Norge. Med naturlegemidler menes midler hvor det foreligger en godkjenning av produksjon og hvor kvaliteten og innhold av antatt aktive komponenter er tilstrekkelig dokumentert. Det må imidlertid understrekes at selv om produksjonsprosessen er kontrollert kan det være store forskjeller mellom ulike produkter av samme naturlegermiddel. Dette gjelder både de antatt aktive ingrediensene og andre stoffer. Forskjellene skyldes forhold som vekststed, klima, tidspunkt for innhøsting, oppbevaring før produksjon og selve produksjonsprosessen. Denne variasjonen kan ha betydning for resultatene når man studerer naturlegemidler. Data for bruk av warfarin og i kombinasjon med naturprodukter vil også bli gjennomgått

Ginko-biloba

Tradisjonell bruk av ginko-biloba har vært brukt for å bedre blodsirkulasjonen ved kalde hender og føtter. Placebokontrollerte studier har vist på at ginko-biloba kan ha gunstig effekt på demens og claudicatio intermittens. Når det gjelder claudicatio intermittens viser dataene at ginko-biloba kan være like effektivt som pentoxifyllin (Trental) når det gjelder gangdistanse, men er dårligere på andre parametere. Dataene når det gjelder effekt på hukommelsessvikt uten demens og øresus ikke gir grunnlag for å trekke noen sikre konklusjoner. Det finnes ikke noe belegg for å anta ginko-biloba kan ha gunstige kognitive effekter hos friske. De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme, diarre, uro og hodepine. I sjeldne tilfeller er det rapportert blødninger og krampeanfoll. Vanlig dosering er 40 mg ekstrakt tre ganger daglig, men doser opp til 320 mg/døgn har vært brukt i studiesammenheng

Ginko-biloba påvirker blodplatefunksjonen. Kasuistikker med blødning er beskrevet når ginko-biloba har vært kombinert med acetylsalisylsyre, ibuprofen og warfarin. Det foreligger også to rapporter som beskriver utvikling av krampeanfoll hos to pasienter

stabilisert på valproat etter oppstart med ginko-biloba. Det er også rapportert om krampeanfoll hos barn etter massivt inntak av ginko-bilobafrø. Selv om dokumentasjonen er sparsom er det likevel grunn til å utvise forsiktighet når bruk av ginko-biloba kombineres med GABA-erge legemidler. Det er usikkert om Ginko-biloba påvirker CYP-systemet. Dataene viser motstridene effekter. Effektene er i de fleste tilfellene så små at den kliniske relevansen er usikker. Det er likevel grunn til å følge opp behandlingen med legemidler nøye i den første tiden etter at en pasient starter opp med Ginko-biloba med tanke på mulighet for farmakokinetiske interaksjoner.

Johannesurt

Tradisjonell bruk av Johannesurt har vært for å motvirke lett nedstemthet, uro og forbigående innsovingsbesvær. En rekke veldesignede studier viser at Johannesurt er effektiv i behandling av mild til moderat depresjon. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av Johannesurt er kvalme, svimmelhet, tretthet, hodepine og irritabilitet. I sjeldne tilfeller er det rapportert allergiske reaksjoner, økt fotosensitivitet og utvikling av hypomani/mani. Vanlig dose er ca. 900 mg standardisert ekstrakt per døgn.

Johannesurt induserer CYP3A4, CYP1A2 og P-glykoprotein (sekretorisk transportprotein). Dersom Johannesurt brukes i kombinasjon med legemidler kan dette føre til hurtigere eliminasjon av legemidlene. Det er rapportert et stort antall interaksjoner med Johannesurt (cyklosporin, tacrolimus, indinavir, nevirapin, irinotecan, imatinib, alprazolam, midazolam, amitriptylin, digoksin, fenoxfenadin, metadon, simvastain, teofyllin, verpamil og warfarin. Det foreligger også flere kasuistikker hvor kombinasjon av Johannesurt og legemidler med serotonerge virkningsmekanismer har utløst serotonergt syndrom (buspiron, nefazodon, paroxetin, sertralin og venlafaxin). Bruk av Johannesurt forutsetter derfor nøye oppfølging av doseringen av de andre legemidlene samt at kombinasjon med immunosuppressiva, HIV-midler samt antidepressiva frarådes..

Ginseng

Tradisjonell bruk av ginseng har vært som styrkende middel ved nedsatt prestasjonsevne som tretthet og svakhetsfølelse. Det meste av undersøkelser er gjort med asiatisk ginseng, men andre varianter er også tilgjengelig. Videre er det holdepunkt for at ginseng hemmer blodplatefunksjon, og virker hypoglykemisk. Det er gjort en rekke studier med bruk av ginseng på ulike indikasjoner. Studiene preges å dårlig kvalitet. Ingen av studiene med akseptabel kvalitet gir holdepunkt for at bruk av ginseng skal være effektiv behandling. Epidemiologiske data kan tyde på at regelmessig inntak av frisk ginseng kan redusere risikoen for utvikling av cancer. Ytterligere dokumentasjon er imidlertid nødvendig. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved bruk av ginseng er innsovningsproblemer, diarree, mastalgi, hypertoni/hypotoni, uro og vaginale blødninger. Vanlig dose er 200-600 mg ekstrakt svarende til 0,5 –2 gram tørr ginsengrot per døgn. Ved langtidsbehandling bør døgndosen ikke overskride 1 g tørket rot eller tilsvarende. Kinesisk behandlingstradisjon bruker ofte vesentlig høyere doser.

Ginsengs er i studier vist å ha hypoglykemiske effekt gjennom å øke lipogenesisen i lever og øke glykogenlagrene. Dette kan teoretisk sett forsterke effekten diabetisbehandling. Det er også rapportert utvikling av serotonergt syndrom når ginseng har vært kombinert med MAO-hemmeren phenelzin (Nardil®). Videre finnes det kasuistikker hvor ginseng har vært involvert i interaksjoner med loopdiuretika og digoksin. De fleste av disse kasuistikkene lar seg ikke evaluere på en tilfredsstillende måte, men det er likevel grunnlag for å utvise forsiktighet dersom ginseng kombineres med legemidler, særlig gjelder dette ved behandling av diabetes.

Solhatt

Tradisjonell bruk av solhatt er forebygging og behandling av øvre luftveisinfeksjoner. En Cochranereversert oppsummerte 16 randomiserte studier hvor solhatt var undersøkt med henblikk på forebygging og behandling av øvre luftveisinfeksjon. Studiene varierte i kvalitet. Studiene gir totalt sett holdepunkt for at solhatt kan ha positive effekter, men at dataene ikke gir grunnlag for å trekkes noen sikre konklusjoner. De vanligst rapporterte bivirkningen ved bruk av solhatt er utslett. Det er også rapportert sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon. Vanlig dosering er 250-600 mg solhatt per døgn.

På grunn av solhattens mulige effekt på immunsystemet har det vært advart mot å kombinere solhatt med immunosuppressiv behandling. Videre foreligger det in vitro og in vivo data som indikerer at solhatt hemmer CYP1A2 og CYP3A4. Den kliniske relevansen av dette er usikker.

Interaksjoner mellom warfarin og naturprodukter

Det er velkjent at en rekke faktorer, både farmakokinetiske og farmakodynamiske, kan påvirke den farmakologiske effekten av warfarin. I tillegg har mange naturprodukter effekter som reduserer blodplatefunksjonen. Dette vil kunne øke blødningsrisikoen selv om det ikke foreligger noen interaksjon med warfarin. En oversikt over rapporterte interaksjoner med naturprodukter med anbefaling av tiltak er satt opp i tabell 1.

Naturprodukt/ kosttilskudd	Effekt av warfarin og datakilde			Anbefaling
	Kasuistikk	Kontrollert studie (human)	Kontrollert studie (dyr)	
Coenzym Q10	Redusert	Uendret		Tett oppfølging
Danshen	Øket		Øket	Kombinasjon frarådes
Dong quai	Øket		Øket	Kombinasjon frarådes
Hvitløk	Øket*	Øket*/uendret		Tett oppfølging
Ginkgo-biloba	Øket*	Uendret/Øket*		Kombinasjon frarådes
Ginseng (amerikansk)	Ingen rapporter	Redusert		Kombinasjon frarådes
Ginseng (asiatisk)	Redusert*	Uendret		Kombinasjon frarådes
Ingefær	Øket/Øket*			Tett oppfølging
Johannesurt	Redusert	Redusert		Kombinasjon frarådes
Kava	Ingen rapporter	Ingen data	Ingen data	Kan kombineres
Omega fettsyrer	Øket	Uendret		Tett oppfølging
Palmeolje	Øket			Tett oppfølging
Soyaprotein	Redusert			Tett oppfølging
Vitamin C	Redusert			Tett oppfølging
Vitamin E	Øket	Øket/uendret		Tett oppfølging

Tabellen er basert på data fra referanse nr. 2

*Ekstraktet inneholder komponenter som svekker blodplatefunksjonen. Warfarins farmakodynamikk og farmakokinetikk er uendret

Konklusjon

Ut fra de data som foreligger er det grunn til å stille spørsmål om bruken av ginkgo-biloba mot øresus og hukommelsestap, mens data viser noe effekt ved demens og claudicatio intermittens. Det foreligger klare data som viser at Johannesurt har effekt på mild til moderat depresjon, men Johannesurt omfattende interaksjonspotensiale gir grunn til bekymring. Det foreligger ikke data som taler for at ginseng er mer effektiv enn placebo på noen av de undersøkte indikasjonene. Solhatt kan ha effekt på forebygging og behandling av øvre luftveisinfeksjoner, men dokumentasjonen anses fortsatt å være utilstrekkelig for å trekke sikre konklusjoner.

Det er viktig at leger skaffer seg oversikt over de naturprodukter pasientene bruker. I mange tilfeller kan legemidler og naturmidler trygt kombineres. Hos pasienter som bruker warfarin er det av avgjørende betydning at legen har full oversikt over de naturprodukter pasienten bruker. Dette fordi at mange naturprodukter kan enten redusere eller øke effekten av warfarin med trombosefare og blødningsfare som mulig konsekvens.

Referanseliste

1. Ernst E. The Risk-Benefit Profile of Commonly Used Herbal Therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53
2. Chavez ML, Jordan MA, Chavez P. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sciences* 2006; 78: 2146-57.