

FARLIGE FORBINDELSER ?

Legemidler og naturpreparater går ikke alltid godt sammen, men hvilke forbindelser er farlige, hvilke er bra og hvilke er uten virkning?

Disse viktige spørsmålene forskes det intenst på ved Institutt for Kreftforskning og Molekylær Medisin ved Det Medisinske Fakultet, NTNU i Trondheim. Prosjektet støttes av Kreftforeningen og Forskningsrådet. Professor Odd Georg Nilsen er prosjektleder. I sin forskergruppe har han – foruten en bred kontaktflate mot et stort antall medisinske professorer - også en homøopat, mange mastergradsstudenter og doktorgradsstipendiater. En stipendiat tok doktorgraden på legemiddel-urt interaksjoner i desember 2007, en annen har levert inn for disputas i desember 2008. En av fagfolkene i gruppen er kineser og er til stor hjelp når det gjelder oversettelse av kinesisk litteratur. Urter har blitt brukt som legemiddel i lange tider, og spesielt i Kina har man som kjent lange tradisjoner med urtemedisin. Mye av kunnskapen om urter kommer derfra.

Det finnes i den Norske urtelisten ca 800 urter som selges som handelsvare/kosttillskudd, naturlegemidler eller reseptpliktige legemidler. Noen av de mest kjente er: Johannesurt, salvie, solhatt, tranebær, ginseng, hvitløk, aloe vera, misteltein, grønn te, svarthyll, valerian, ginkgo, rosenrot, agaricus, natto-K2 og klaseormdrue (black cohosh; cimicifuga racemosa). Den sistnevnte brukes mot plager i overgangsalderen og kan gi alvorlige leverskader.

Vi hører ofte at urter ikke kan gi bivirkninger da dette er naturlig forekommende naturprodukter. Brukt alene og i begrensede mengder kan nok det store flertall av urter som brukes i Norge trolig ikke sies å være skadelige. Statens legemiddelkontroll melder imidlertid regelmessig om bivirkninger fra naturmedisin. I 2006 og 2007 ble det meldt om til sammen 54 bivirkninger etter inntak av urter, 15 av disse ble klassifisert som alvorlige. Bivirkningene ble rapportert etter inntak av preparater alene eller i kombinasjon med andre preparater eller legemidler. Det ble meldt om liten kunnskap om uheldig samvirke mellom urter og legemidler og at det trolig var en høy grad av underreportering for slike bivirkninger. Kombinasjonen naturmedisin og legemiddel kan derfor være farligere enn tidligere antatt.

ÅPENHET OM BRUK AV URTEMEDISIN/NATURMEDISIN

70 % av alle pasienter som bruker urtemedisin sier ikke noe om dette til legen sin. Årsakene er mange:

10 % frykter dårligere behandling fra legens side

10 % skjemmes over at de bruker det

20 % tar det ikke opp, hvis legen ikke sier noe

60 % tror at legen ikke har kunnskap nok om urtemedisin

HVEM BRUKER URTEMEDISIN?

Det selges i Norge urtemedisin og vitaminer for formidable 2 milliarder kroner i året. Det er rapportert at mer enn 20 % av alle pasienter som står fast på legemidler også inntar urtemedisin. For spesielle grupper av kreftpasienter er det rapportert at sambruk forekommer i opp til 50 % av pasientene (brystkreftpasienter).

DE MEST POPULÆRE URTEMEDISINENE

I en undersøkelse blant polikliniske kreftpasienter i Ålesund og Volda ble følgende urter registrert som de hyppigst brukte:

Grønn te
Noni juice
Hvitløk i tablettform
Blåbær
Ingefær
Aloe vera
Ginseng
(Haibrusk)
Agaricus
Rosenrot
Valerian
Solhatt

38 % av kreftpasientene (totalt 112) brukte naturmedisin og antall urter som ble brukt per pasient varierte mellom 1 – 10. 69 % av pasientene som brukte urtepreparater brukte dette daglig, og hele 136 ulike cellegift-urt kombinasjoner ble identifisert. Det er vanskelig å undersøke interaksjonspotensialet for alle disse tilfellene av cellegift-urt kombinasjoner,, men det forskes på de kombinasjonene som er mest vanlige. Dessuten vil forskning på felles mekanismer (P-glycoprotein og CYP enzymer) for legemidler og urter gi oss verdifull informasjon om sannsynligheten for interaksjoner mellom utvalgte legemidler og urter. Det var imidlertid urovekkende at det i tilgjengelig vitenskapelig litteratur kun fantes informasjon om mulige legemiddel-urt interaksjoner for 48 % av de urtene som ble identifisert brukt i sambruksgruppen. Dette viser at kreftpasienter daglig inntar urter som kan interagere med cellegiftbehandlingen uten at en er klar over dette.

HVORFOR BRUKER KREFTPASIENTER URTEMEDISIN?

Svarene på et spørreskjema fordelte seg slik:

69 % var blitt anbefalt det av familie og venner. (hvor har de det fra?)

9.5 % var blitt anbefalt det av sin lege.

9.5 % var blitt anbefalt det av helsekostbutikken.

16,7 % hadde lest om det i ukebladene.

7,3 % hadde lest om det på internett.

HVORDAN VAR RESPONSEN FRA HELSEVESENETS SIDE?

6 – 11 % oppfordret til å fortsette urtebruken.

25 – 27 % var negative.

44 – 55 % var likegyldige.

HVA ØNSKER KREFTPASIENTENE Å OPPNÅ VED BRUK AV URTEMEDISIN?

Ca. 30 % ønsker å forbedre leveutsiktene.

Ca. 70 % ønsker å forbedre immunforsvaret.

Ca. 12 % ønsker å redusere bivirkningene av cellegift.

HVORFOR BRUKER NOEN KREFTPASIENTER IKKE URTEMEDISIN?

50 % svarer at de aldri har vurdert det.

30 % svarer at de er fornøyd med den behandlingen de får.

21,4 % har andre grunner.

BIVIRKNINGER VED SAMBRUK

80 % sier at de ikke opplever bivirkninger.

15 % har i hvert fall ikke oppdaget det.

Kreft kan gi smerter, men en del av disse smertene kan like gjerne skyldes blandingen av skolemedisin og urter. Kanskje melder ikke Kreftpasienter fra om dette, fordi de er vant til å ha vondt?

HVA ER SAMBRUK?

Når man snakker om sambruk av legemidler og urter, og at dette kanskje kan føre til interaksjon (at de reagerer med hverandre), trenger midlene ikke nødvendigvis tas samtidig. Også inntak med opp til en ukes mellomrom ses på som sambruk. Interaksjon ved sambruk kan føre til at urten enten øker effekten av legemidlet, noe som kan føre til alvorlige legemiddelbivirkninger, eller at effekten av legemidlet blir redusert eller faller bort.

HVA BESTEMMER EFFEKTEN AV ET LEGEMIDDEL

Plasmakonsentrasjonen av legemidlet er her et godt mål. Noen legemidler har stor terapeutisk bredde, andre liten. Legemidler med en liten (smal) terapeutisk bredde, som kreft og AIDS/HIV legemidler, er spesielt utsatt ved interaksjoner som kan endre deres plasmakonsentrasjon. Med en liten (smal) terapeutisk bredde for et legemiddel menes at det er liten avstand mellom den minste plasmakonsentrasjonen av legemiddel som gir en positiv klinisk effekt og det som gir bivirkninger.

P-glycoprotein (P-gp) er et effluks transport protein som frakter legemidler ut av cellen. P-gp finnes i relativt høye konsentrasjoner i den delen av tynntarmen hvor størstedelen av legemiddel opptaket finner sted. P-gp kan dermed returnere enkelte legemidler tilbake til tarmlumen under opptaksprosessen og dermed begrense opptaket av legemidler til blod. P-gp kan både induseres (efflukskapasiteten økes) og inhiberes (efflukskapasiteten reduseres).

Dette fører til alle legemidler som transporteres av P-gp kan få et henholdsvis nedsatt eller økt opptak i kroppen alt avhengig av i hvilken tilstand P-gp befinner seg i. Denne tilstanden kan påvirkes av enkelte urter. Da en vet at ca 50 % av alle kjente legemidler transporteres av P-gp, så kan en urte modifierende endring av P-gp forårsake store endringer i opptaket av mange legemidler fra tarmen til blodbanen.

P-gp fungerer også internt i kroppen som et efflux protein bl.a. i blod-hjerne barrieren, placentabARRIEREN og i kreftceller, hvor den hindrer opptak av legemidler til hjernen, fosteret og kreftsvulster. Denne funksjonen kan være både positiv og negativ. Positiv som beskytter, negativ da transporten av for eksempel kreftmedisiner inn i kreftsvulster kan bli nedsatt.

Cytokrom P-450 enzymsystemet (CYP enzymer) finnes i hovedsak i lever men også i mindre mengder i andre organ. Vi har flere typer CYP enzymer hvor noen av de viktigste utgjøres av CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. En viktig oppgave for CYP enzymene er å omdanne (metabolisere) upolare, fettløselige legemidler som er tatt opp i kroppen til polare, vannløselige metabolitter som kan skilles raskere ut i gjennom nyre enn legemidlet selv. Som for P-gp kan også CYP enzymene induseres eller inhiberes. Ved induksjon vil plasma konsentrasjonen av legemidler som omdannes av det induserte CYP enzymet synke, mens plasma konsentrasjonen vil øke ved inhibering. Dette vil i første tilfelle normalt føre til en reduksjon og i det andre tilfellet til en økning av den terapeutiske effekten av legemidlet. I flere tilfeller er det vist en hhv uteblitt terapeutisk virkning av legemidlet eller bivirkninger. Det er vist at en slik induksjon eller inhibering av CYP enzymene også kan utøves av enkelte urter. Det er verd å merke seg at CYP3A4 er det CYP enzymet som i særklasse omsetter flest legemidler og som oftest er involvert i legemiddel-urt interaksjoner.

URTER SOM INTERAGERER MED LEGEMIDLER

Johannesurt, som brukes mot mild til moderat depresjon, er den urten som er mest undersøkt med hensyn til interaksjoner med legemidler. En bør være spesielt oppmerksom på interaksjoner med legemidlene amitriptylin (antidepressivt legemiddel), cyclosporin (immunmodulerende), digoxin (hjerter), indinavir (AIDS/HIV), ironetecan (kreft), nevirapin (AIDS/HIV), teofyllin (astma) og ethinyl estradiol (p-pille). Det er rapportert om tap av klinisk effekt for disse legemidlene når de er tatt i kombinasjon med Johannesurt. Bakgrunnen for dette finner vi i at Johannesurt påvirker de CYP enzymene og P-gp som samtidig omdanner og/eller transporterer de nevnte legemidlene. Det er i tilfellene nevnt ovenfor hovedsakelig snakk om interaksjoner med CYP3A4, CYP1A2 og P-gp. Johannesurt kan redusere plasma konsentrasjon av det immunosuppressive legemidlet cyclosporin til sub terapeutiske nivåer hos hjerte, nyre og lever transplanterte pasienter med vevsavstøtninger som resultat. Inntak

av St John`s wort skjedde i disse tilfellene både ved selvmedisinering og etter anvisning fra lege. Johannesurt kan også redusere plasma konsentrasjonen av den aktive p-pille komponenten ethinyl estradiol ved samtidig bruk, og det er rapportert flere tilfeller av uønskede svangerskap som trolig er forårsaket av sambruk med Johannesurt. Det er rapportert behandlingssvikt for AIDS/HIV legemidlene indinavir og nevirapin ved samdosering med Johannesurt og det er foreslått at disse kombinasjonene skal unngås. Dette gjelder også for AIDS/HIV legemidlene lopinovir og ritonavir. Tap av klinisk effekt for kreftlegemidlet irinotecan er rapportert ved sambruk med Johannesurt i forbindelse med behandling av mage-tarm kreft.

Eksempler på andre kombinasjoner av legemidler og urter det foreligger informasjon om fra ved kliniske prøvinger eller rapporter:

- Hvitløk og tempeltre skal ikke tas sammen med blodfortynnende legemidler som warfarin (additativ effekt)
- Tempeltre bør ikke tas sammen med midazolam, nifedipin, omeprazol eller fenytoin mens kombinasjon med diklofenak eller digoxin synes å være mindre problematisk (interaksjon med CYP3A4 og CYP2C19)
- Hvitløk bør ikke tas sammen med saquinavir eller klorzoxazon mens kobinasjon med alprazolam, doxetaxel eller midazolam synes å være mindre problematisk (interaksjon med CYP3A4/P-gp og CYP2E1)
- Ginseng bør ikke tas sammen med nifedipin mens kombinasjon med klorzoxazon synes å være mindre problematisk (interaksjon med CYP3A4)
- Valeriane bør ikke tas sammen med fenobarbital (interaksjon med CYP3A4 og CYP2D6)
- Rød solhatt er lite undersøkt men kan synes å innvirke noe på midazolam og tolbutamid. Dextrometofan synes å være mindre problematisk (interaksjon med CYP3A4 og CYP2C9, mulig interaksjon med P-gp)
- Tranebær er lite undersøkt men kan synes å innvirke noe på nifedipin. Cyclosporin og flurbiprofen synes å være mindre problematiske (mulig interaksjon med CYP3A4)
- Klaseormedue. Ingen interaksjonsdata foreligger. Kan derfor ikke gi noen informasjon.
- Dvergpalme. Ingen interaksjonsdata foreligger. Kan derfor ikke gi noen informasjon.

At urter tatt alene og ikke sammen med legemidler hjelper mot mange plager, er det mange som vil hevde Det er ikke denne bruken som prosjektet forsker på, det er utelukkende opptatt av endrede effekter av legemidlene ved sambruk.

Konklusjonen er:

- Utvis sunn skepsis også når det gjelder urtemedisin.
- Urter bør betraktes som legemidler og behandles deretter
- Vi har fortsatt for liten kunnskap om urtetoksisitet og interaksjoner med legemidler

Trondheim, oktober 2008

Odd Georg Nilsen