

Frank A Wollheim, professor, reumatologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Klent underlag för att behandla reumatoid artrit med örtmedicin

II Talrika medicinska artiklar påpekar den ökade användningen av komplementär eller alternativ medicin i västvärlden. Intensiv marknadsföring i lekmannapressen och på Internet bidrar verksamt. Trots att bruket är så utbrett talar patienterna sällan om det vid sina läkarbesök. Möjliga anledningar till detta är tidsbrist, att man skäms, men också att läkare ofta saknar kunskaper om eller intresse för alternativ medicin.

Naturmedel har använts sedan förhistorisk tid och har inte sällan visat sig innehålla farmakologiskt aktiva komponenter. Withering upptäckte digitalis genom att systematiskt testa ett 30-tal ingredienser i en populär lokal häxbrygd. Reserpin är ett modernare exempel på verksamt läkemedel med ursprung från i detta fall traditionell indisk örtmedicin. Salixarternas salicylsyra, tidlösans kolchicin och vallmons opium är exempel från smärtbehandlingens långa historia. Läkemedelsindustrins storskaliga systematiska undersökningar utesluter på intet sätt att ännu okända aktiva komponenter döljer sig i naturmedel. Det första logiska steget för att identifiera sådana eventuella komponenter är att styrka ett naturmedels effekt. Vi har därför anledning att vara tacksamma för Cochrane-studien [1] och granska den uppmärksam.

Metoden

Författarna har gjort en mycket omfattande sökning av litteraturen och granskat databaser från år 1996 till 2000. Dessa inkluderar Medline, Embase, Ciscam, Amed, Chindahl, ett flertal Cochrane-register, avhandlingsabstrakt och även referenserna i spårade artiklar. Inklusionskriterierna var randomiserade placebokontrollerade studier av örtmedicinska preparat vid behandling av reumatoid artrit. Alla språk inkluderades och granskningen utfördes av två oberoende forskare. Studien kan därmed anses uppfylla kraven på fullständighet. Randomiseringen bedömdes som adekvat (A), oklar (B), inadekvat (C) eller ej förekommande (D). Som mest fem kvalitetspoäng kunde uppnås enligt Jadad och medarbetare [2], nämligen en poäng vardera om studien var randomiserad, om randomiseringsmetoden beskrivits och kunde anses adekvat, om studien var dubbelblind, om blindningen beskrivits och kunde anses adekvat, och slutligen om studieavbrotten beskrivits.

Bland 2 500 citat motsvarande sökord för alla former av »arthritis« och »herbal therapies« identifierades 47 randomiserade prövningar mot placebo i 48 publikationer som möjliga för inklusion, och dessa granskades i detalj. Det förefaller

SAMMANFATTAT

Cochrane collaboration har nyligen publicerat en systematisk granskning av randomiserade studier av örtbaserade preparat för behandling av reumatoid artrit.

Studien förtjänar uppmärksamhet, eftersom dessa terapier åtnjuter utbredd och ökande popularitet bland patienter. Betydande kommersiella intressen finns, och risker för biverkningar kan aldrig uteslutas.

Undersökningen identifierade endast 11 studier som fyllde metodologiska kvalitetskrav, av vilka 7 gällde gammalinolensyra. Detta medel hade en modest smärtlindrande effekt, i övrigt kunde inga slutsatser härledas ur studierna. Det finns således ett stort gap mellan tro, hopp och vetande på detta område.

Evidensbaserad medicin

osannolikt att detta förfaringsätt skulle missa någon potentiellt värdefull kontrollerad studie, och man får respekt för arbetets omfattning.

Av 48 rapporter godkännes 11

Nästa steg var uteslutning av publikationer som inte fyllde måttet. Sex rapporter var sannolikt undermåliga men förelåg ännu inte i fullständig översättning. 16 studier saknade randomisering, 6 var diskussioner utan data, 3 översikter, 3 inte placebokontrollerade, 2 använde inte naturmedel och 1 studie saknade klinisk effektutvärdering. Det återstod där efter 11 studier vilka berörde fem olika örtpreparat. 7 studier gällde totalt 286 patienter och olika preparat innehållande gammalinolensyra från nattljus respektive frön från svarta vinbär eller gurkört. Placebogrupporna erhöll olivolja, flytande paraffin, bomullsfröolja eller sojaolja. Fyra preparat behandlades i var sin studie: »fewerfew« eller Tanacetum parthenium L (41 patienter), »thunder god vine« eller Tripterygium wilfordii Hook F (70 patienter), capsaicin (31 patienter) och sälgbark (20 patienter). Man förstår redan av



Sju studier gällde olika preparat innehållande gammalinolensyra från nattljus respektive från svarta vinbär (bilden) eller gurkört.

detta hur begränsat det bedömningsbara materialet tycks vara.

De 11 studiernas kvalitet

Alla elva studierna får kvalitetsbeteckning B för randomisering. Inga studier uppnår fem »Jadad-poäng«, fyra får fyra poäng, sex får tre poäng och en studie endast två poäng. De vanligaste bristerna består i rapporteringen av randomisering och blindning. Det är svårt att avgöra hur allvarliga bristerna är. En välvillig tolkning är att studierna är utförda korrekt, men att rapporteringen brister. Cochrane-rapporten värderar inte närmare andra lika viktiga kvalitetsfrågor, som materialets storlek, dosering och behandlingsduration. Detta beror sannolikt på att de knappast blivit föremål för systematisk variation. Här kan noteras att behandlingstiderna varierar från fyra veckor i en studie till sex månader i fem studier.

Gammalinolensyra lindrade smärta vid reumatoid artrit

Av de sju studierna framgår att doserna gammalinolensyra varierat mellan 0,5 och 2,4 g. De högre doserna tycktes ge tydligare effekter, men även mer problem med magbesvär och svårigheter betingade av de stora och många kapslar som patienterna tvingas svälja. Smärtlindring, som bäst likvärdig med den för NSAID, uppnåddes i några av studierna men inte i alla. Effekter på ledstatus, det vill säga tryckömhets och svullnader observerades i de studier där högre doser användes, dock inte förrän efter 3–6 månaders behandling. I en studie där 2,4 g dagligen gavs dubbelblint i sex månader och därefter öppet i ytterligare sex månader, observerades förbättring även under det andra halvåret [3]. Detta fynd kräver dock konfirmering.

Övriga preparat

Eftersom endast en rapport föreligger för var och ett av de fyra preparaten, och behandlingsgrupperna är begränsade, kan enligt Cochrane-rapporten inga säkra slutsatser dras [1]. Reumalex, som innehåller en blandning av fem växtextrakt, bland annat från sälgbark, hade givits till 20 patienter med reumatoid artrit under två månader, varvid signifikant men marginal smärtlindring iaktogs [4]. Lokalbehandling med capsain hade effekt på smärta och välbefinnande i en fyra veckor lång studie på 31 patienter. Det noteras dock att 44 procent av behandlingsgruppen mot 2 procent i placebogruppen kände

en brännande smärta efter appliceringen, varför blindningens effektivitet kan ifrågasättas. Den intressantaste rapporten behandlar ett traditionellt kinesiskt preparat som använts under hundratals år under namn av Lei Gong Teng eller »thunder god vine« och som utvinns ur roten till en vinliknande planta som växer i södra Kina. *Tripterygium wilfordii* Hook F har visat påtaglig effekt på sjukdomsaktivitet i en placebokontrollerad kinesisk studie på 70 patienter med reumatoid artrit, publicerad 1989 [5]. Extrakt från roten innehåller diterpener, och dessa är nu föremål för intensiva studier där det framkommit immunsuppressiv effekt, T-cellshämning, effekter på metalloproteinaser och även kraftig in vitro-hämning av HIV. Problemet vid behandling av reumatoid artrit är inte oväntat biverkningar, bland annat muntorrhet, aptitförlust och benmärgshämning. En kontrollerad studie vid reumatoid artrit har startats i USA. Här har vi ett nytt exempel på att traditionell medicin rymmer potenta farmakologiskt högtintressanta nya substanser.

Diskussion

Cochrane-initiativet har stora förtjänster i strävan att skapa bättre underlag för rationell terapi. Studier liknande den som här presenteras har nyligen publicerats rörande en lång rad läkemedel mot reumatoid artrit. I stort sett har dessa studier dock inte bjudit på överraskningar utan bekräftat vad välinformerade kliniker kunnat läsa sig till. Växtmediciner har genom historien bidragit till rader av verksamma läkemedel som sedan länge används inom skolmedicin. Den aktuella översikten har efter grundlig genomgång av åtskilliga databaser endast identifierat elva studier, alla publicerade i engelskspråkiga tidskrifter, och med ett undantag [5] i sådana som vanligen finns vid västerländska universitetssjukhus. Studien dokumenterar med eftertryck hur sparsam och ofullständig litteraturen är. Eftersom det är lättare att publicera positiva studier kan man anta att de positiva resultat som finns i huvudsak finns i tryck. Man kan då konstatera att det evidensbaserade underlaget för terapi vid reumatoid artrit med växtmediciner är ytterst magert.

Är växtmediciner ofarliga?

På en punkt finns det anledning förhålla sig kritisk till Cochrane-rapporten. Den säger att det granskade materialet med undantag för »thunder god vine«-studierna tyder på frånvaro av allvarliga biverkningar. På basen av det ytterst begränsade materialet kan man dock inte uttala sig med säkerhet. Det kräver mångfaldigt större material vilket alla tillsynsmyndigheter nogsam och ibland smärtsamt fått erfara. Tyvärr gör andra översikter samma felslut av liknande material beträffande osteoartrit [6, 7]. I detta sammanhang kan det vara värt att erinra om risken för interaktioner med läkemedel, som inte är obetydlig, till exempel i samband med operativa ingrepp [8]. Sålunda ökar blödningsrisk efter intag av vitlök, ginko och ginseng samt preparat innehållande sälg. Innehåll av efedra, Ma Huang på kinesiska, ökar risk för uppkomst av arrytmier och valeriana förstärker sedativ verkan. Johannesört accelererar metabolism av ett flertal farmaka genom att inducera cytokrom P450 3A4, vilket leder till snabbare metabolism av till exempel cyklosporin.

Slutkommentar

Intresset för naturmedicinska produkter är stort och växande. Även etablerade läkemedelsindustrier ägnar nu betydande resurser åt att försöka identifiera eventuellt verksamma beståndsdelar i så kallade naturläkemedel. Trots en utbredd användning saknas i stort sett acceptabel dokumentering i placebokontrollerade randomiserade studier för växtmedicinens effekt på reumatoid artrit, med undantag för gammalinolen-

syra. Säkerheten anges av många som god, men detta är inte bevisat. Det finns stora mörkertal för användning av komplementär och alternativ medicin. Till detta bidrar att många läkare saknar kunskaper på området. Den nya systematiska Cochrane-översikten är noggrann och tillförlitlig i identifiering av evaluerbara effektstudier, men föga informativ rörande säkerheten.

Referenser

1. Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
3. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, DeMarco DM, Liu NY, Temming JE, et al. Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1808-17.
4. Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M. Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996;35(9):874-8.
5. Tao XL, Sun Y, Dong Y, Xiao YL, Hu DW, Shi YP, et al. A prospective, controlled, double-blind, cross-over study of tripterygium wilfordii hook F in treatment of rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)* 1989;102(5):327-32.
6. Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
7. Long L, Soeken K, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(7):779-93.
8. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care [review]. *JAMA* 2001;286(2):208-16.

SUMMARY

Meager support for herbal therapies for rheumatoid arthritis.

Frank A Wollheim

Läkartidningen 2001;98:4434-6

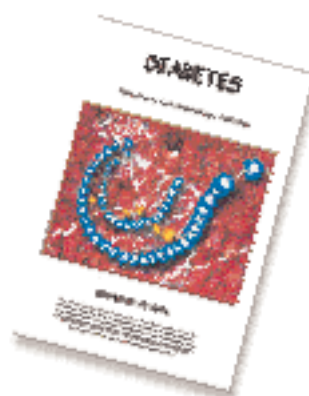
The Cochrane collaboration has recently published a systematic review of placebo controlled randomized trials of herbal therapies for rheumatoid arthritis. An extensive search including all languages screened 2500 hits, identified 47 trials and accepted 11 as meeting set quality criteria. Modest efficacy of gamma linolenic acid containing products was supported by 7 trials, 4 trials dealt with 4 different products, and no conclusions could be derived from these. Although it was stated in the review that safety was probably good, this is not apparent from the presented material

Correspondence: Frank A Wollheim, Departement of Rheumatology, Lund University Hospital, SE-221 85 Lund, Sweden

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker