



Curt Peterson, professor, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Universitetssjukhuset i Linköping
 curt.peterson@imv.liu.se

Naturläkemedel – egenvård på egen risk!

Fara för okända biverkningar och interaktioner med »vanliga« läkemedel

I I detta nummer presenterar Helena Jernström och medarbetare en kartläggning av användningen av naturläkemedel och hormoner bland nyinsjuknade bröstcancerpatienter i Lund. De pekar på de potentiella riskerna för interaktioner mellan naturläkemedel och läkemedel vid cancerbehandling.

Bristen på kunskaper om risker för interaktioner mellan naturläkemedel och »vanliga« läkemedel är inte begränsad till cancerområdet, men den smala terapeutiska bredden för cytostatika gör de potentiella riskerna påtagliga inom detta område. Det är förvånande att 5,5 procent av bröstcancerpatienterna i studien från Lund hade hormonell behandling vid inskrivningen inför operation.

Användningen av naturläkemedel ökar i västvärlden. I den aktuella kartläggningen använde drygt 14 procent av patienterna något naturläkemedel vid inskrivningen för operation, och siffran ökade till 18 procent vid uppföljningen efter ett år.

Högre siffror rapporteras från andra västländer. I USA



FOTO: NICK KURZENKO/SCIENCE PHOTO LIBRARY

Johannesört, ett av de mest välstuderade naturläkemedlen, stimulerar CYP3A4, som metaboliserar en mängd olika läkemedel, t ex tamoxifen och östrogen. Johannesört har även visats interagera med irinotekan, ett cytostatikum, vars aktiva metabolit är ett substrat för just CYP3A4.

uppskattas en tredjedel av populationen använda naturläkemedel någon gång under ett år, och andelen är högre hos cancerpatienter [1]. Man har också uppskattat att mer än 100 000 patienter per år dör till följd av läkemedelsbiverkningar i USA [2]. Hur ofta naturläkemedel eller interaktioner med naturläkemedel är inblandade i dessa dödsfall är inte känt.

Det utbredda bruket av naturläkemedel är troligen ett uttryck för människors önskan att kunna påverka sin egen hälsa, särskilt vid kronisk sjukdom, och att själva bidra till tillfrisknandet. Naturläkemedlen är ju

inriktade mot egenvård, och detta är ett omhuldat område i dagens kärva ekonomiska läge.

Mer liberal hållning i EU än i Sverige

Vårt vetenskapliga synsätt på läkemedel och sjukdomsbehandling har i EU-samarbetet fått kompromissa med de mer liberala traditionerna på kontinenten med av befolkningen efterfrågade, men dåligt dokumenterade behandlingsmetoder. I den nuvarande lagstiftningen görs ingen formell skillnad mellan naturläkemedel och »vanliga« läkemedel. Allmänheten lever säkerligen i tron att naturläkemedel har genomgått en rigorös granskning inför godkännandet. Sanningen är dock att de enda krav som är likvärdiga gäller kontrollen av tillverkningen, ett uttryck för farmaceuternas traditionellt starka ställning inom läkemedelskontrollen.

Nya EU-regler, som har trätt i kraft nu under hösten 2005, kommer ytterligare att sänka kraven på effektdokumentation för godkännande av naturläkemedel med lång tradition inom EU-området.

En tendens i dagens sjukvård är att integrera vissa alternativmedicinska metoder i den »vanliga« sjukvården, och det förekommer nu att läkarstuderande får undervisning om alternativmedicin, åtminstone vid vissa fakulteter. Detta är naturligtvis positivt och bidrar förhoppningsvis till ökade krav på bevis för medlens effektivitet och säkerhet. Det ska medges att det inte alltid är lätt att göra en korrekt nytta-riskvärdering av en behandling.

Vi har i färskt minne omvärderingen av COX-2-hämmarna och den hormonella substitutionsbehandlingen. För tio år sedan ansågs den läkare som inte ville skriva ut östrogen till

Sammanfattat

Naturläkemedel används alltmer i västvärlden, troligen på grund av människors strävan att själva påverka sin hälsa.

Det finns risk för interaktioner mellan naturläkemedel och andra läkemedel, t ex vid cancerbehandling med cytostatika med liten terapeutisk bredd.

Den medicinska professionen måste informera patienter om dessa risker.

Se även artiklarna på sidorna 3220 och 3226 i detta nummer.

en kvinna i klimakteriet sakna empati och brista i insikt om kvinnans symtom. Det har länge varit känt att östrogenbehandling leder till en viss riskökning för bröstcancer, men epidemiologiska studier gav stöd för uppfattningen att denna mer än väl uppvägdes av positiva effekter på risken för hjärt-kärlsjukdom och osteoporos [3]. Senare kliniska prövningar har emellertid inte kunnat visa någon skyddseffekt mot hjärt-kärlsjukdom, snarare tvärtom, och de nya riktlinjerna är betydligt mer restriktiva än tidigare praxis [4].

Naturläkemedlen är närmast per definition inte patenterbara, och därigenom kan företagen knappast förväntas göra några omfattande kliniska prövningar om inte direkta krav ställs eller annan finansiering anvisas. Detta medför fortsatt osäkerhet om risken för biverkningar, framför allt vid långtidsanvändning – men kanske ännu viktigare är osäkerheten om risken för interaktioner med konventionella läkemedel.

Johannesört minskar cancerläkemedels effekt

De mest betydelsefulla läkemedelsinteraktionerna är utan tveivel hämning (eller induktion) av leverns läkemedelsmetaboliserande enzymer, framför allt cytokrom P450-isoenzymerna, och effekter på transportproteiner, t ex P-glykoprotein. Detta kan leda till ökad risk för biverkningar, alternativt utebliven effekt. Som en följd av kartläggningen av det humana genomet har det visat sig att många gener som styr läkemedelsmetaboliska enzymer är polymorfa, dvs förekommer i populationen i olika normala varianter, varav en del har funktionella konsekvenser. Detta förklarar mekanismen bakom många biverkningar. Detta är också orsaken till utebliven smärtstillande effekt av kodein hos den knappa tiondel av den svenska befolkningen som har nedsatt aktivitet av CYP2D6, ett enzym som metaboliserar kodein till den aktiva metaboliten morfin. För vanliga läkemedel fastställs nu tidigt de metaboliska vägarna, men för naturläkemedel med många ingående komponenter är det betydligt svårare och krävs inte inför godkännande.

Ett av de mest välstuderade naturläkemedlen är johannesört, som i stor utsträckning används mot depressiva besvär, en användning som stöds av kliniska prövningar. Väl känt är också att johannesörtpreparaten stimulerar CYP3A4, som metaboliserar en mängd olika läkemedel, t ex tamoxifen, och även östrogen. Denna interaktion har lett till önskade graviditeter vid p-pillerbruk i antikonceptionellt syfte.

En välgjord studie om interaktionen mellan johannesört och irinotekan har gjorts av Sparreboom och medarbetare i Rotterdam [5]. Fem cancerpatienter som behandlades med irinotekan fick i en randomiserad korsstudie förbehandling med johannesört peroralt eller inte. Irinotekans aktiva metabolit är ett substrat för CYP3A4. Förbehandling med johannesört minskade koncentrationen av den aktiva metaboliten med 42 procent och gav klart minskad effekt på benmärgen.

Fråga om naturläkemedel – anmäl misstänkta biverkningar

Den första förutsättningen för att minska riskerna för oväntade interaktioner med naturläkemedel är att läkaren verkligen ställer frågan till patienten om han/hon tar några naturläkemedel. Att så sällan sker idag belyses av punktprevalensstudien på 58 inneliggande patienter av Wallerstedt och Skrtic (sidan 3220), som visade att i endast ett fall fanns dokumentation i journalen om att patienten intog naturläkemedel trots att 8 av patienterna i en enkät uppgav att de regelbundet använde naturläkemedel.

De flesta patienter svarar nog idag uppriktigt på denna fråga, eftersom debatten blivit mindre polariserad än för ett par decennier sedan då striden om THX och vissa andra okonventionella behandlingar var hätsk. Om patienten behandlas med läkemedel med smal terapeutisk bredd, t ex cytostatika eller

warfarin, bör försiktighetsprincipen råda såtillvida att patienten avråds från att ta naturläkemedel för vilka riskerna inte är kända.

Viktigt är naturligtvis också att läkarkåren verkligen anmäler misstänkta biverkningar där naturläkemedel kan misstänkas ha spelat en roll. Trots en omfattande underrapportering finns i Läke-medelsverkets biverkningsregister mängder av rapporter om misstänkta biverkningar av naturläkemedel, även allvarliga sådana, t ex leverskador.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2004; 22:2489-503.
2. Lazarou J, Pomernaz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients; a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
3. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38:199-210.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
5. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94:1247-9.