

Susanna M Wallerstedt, med dr, ST-läkare susanna.wallerstedt@pharm.gu.se

Stanko Skrtic, med dr, ST-läkare; båda vid avdelningen för klinisk farmakologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Bråk av naturläkemedel dokumenteras sällan i journalen

Risk att interaktioner och biverkningar missas, visar punktprevalensstudie

■ År 2003 såldes i Sverige naturläkemedel för cirka 1 miljard kronor [1], vilket motsvarar hela läkemedelskostnaden (öppenvård och slutenvård) för Sahlgrenska Universitetssjukhuset år 2004. Det är välkänt att inte bara friska personer utan även många patienter använder naturläkemedel [2-5], ett begrepp som infördes i Sverige 1993.

Naturläkemedel är substanser vars verksamma beståndsdelar har ett naturligt ursprung, det vill säga utgörs av en växt eller djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning. Beståndsdelarna får inte vara alltför bearbetade. De skiljer sig på så sätt från många av våra vanliga receptbelagda läkemedel, som har sitt ursprung i växtriket, exempelvis digoxin från digitalisblomman (*Digitalis purpurea*) och morfin från vallmon (*Papaver somniferum*) [6]. Naturläkemedel är receptfria och skall bara användas vid enklare besvär som inte kräver läkarbehandling. Idag finns 119 registrerade naturläkemedel i Sverige [7].

Kraven på kvalitet, det vill säga farmaceutiska krav, är desamma för naturläkemedel som för vanliga läkemedel. Kraven på effekt och säkerhet är däremot avsevärt lägre för naturläkemedel än för läkemedel. Naturläkemedels verkningsmekanismer, farmakokinetiska egenskaper och biverkningsprofil är oftast ofullständigt klarlagda [8]. På senare tid har dock flera farmakokinetiska studier på naturläkemedel publicerats. Flera av våra vanligaste naturläkemedel har visats påverka det läkemedelsmetaboliserande enzymsystemet cytochrom P450 (CYP) i levern.

Som exempel kan nämnas att hos människor inducerar johannesört CYP3A [9, 10] och CYP2C19 [10], medan echinacea inhiberar CYP1A2 och kan påverka aktiviteten hos CYP3A [11]. In vitro-studier har visat att echinacea och omega 3-fettsyror hämmar CYP3A4, 2C19 och 2D6 och valeriana hämmar CYP2C19 och 3A4 [12]. Hos råttor har ginkgo biloba visats inhibera CYP3A [13]. Detta innebär att vid samtidig administrering av naturläkemedel och läkemedel kan effekten av läkemedlet förändras (öka/minska) [14]. I båda fallen kan man få icke förväntade effekter av den insatta behandlingen. Flera vanliga naturläkemedel har dessutom visats påverka blödningsbenägenhet, hjärt-kärlfunktion och blodsockernivåer [15]. Det är därför viktigt att uppmärksamma vilka naturläkemedel som patienten tar, inte bara vid bedömning av orsaker till ohälsa utan också vid förskrivning av läkemedel.

Hypotesen i det projekt som presenteras här var att patienters användning av naturläkemedel ofta förbises av läkarna. Målsättningen var således att undersöka i vilken utsträckning

Sammanfattat



Naturläkemedel kan orsaka såväl biverkningar som interaktioner. Vid bedömning av orsaker till ohälsa och vid förskrivning av läkemedel är det därför viktigt att uppmärksamma vilka naturläkemedel patienten tar.

Vid en punktprevalensstudie av 58 inläggande patienter angav 8 patienter att de vid inskrivningen på sjukhuset regelbundet använde naturläkemedel; 6 av dessa 8 patienter angav att de samtidigt använde receptbelagda läkemedel som i flera fall innebar risk för interaktioner. För endast 1 patient hade intaget av naturläkemedel dokumenterats i journalen.

Patienterna ansåg att biverkningsrisken var mindre för naturläkemedel än för läkemedel.

Läkarna bör öka uppmärksamheten på naturläkemedel vid bedömning av orsaker till ohälsa och vid förskrivning av läkemedel.

Se även medicinsk kommentar på sidan 3200 och artikel på sidan 3226 i detta nummer.

användning av naturläkemedel dokumenteras i journalen. Dessutom undersöktes patienters attityder kring naturläkemedel och läkemedel vad gäller effekter och biverkningar.

Metod

En punktprevalensstudie genomfördes på patienter som vid en given tidpunkt vårdades vid enheter inom psykiatri, hud, reumatologi, hematologi, onkologi och gynekologi på Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska. Endast de patienter som kroppsligen befann sig på avdelningen inkluderades.

Studien bestod av dels en patientenkät som diskuterades med någon av oss författare, dels en genomgång av aktuell inskrivningsjournal.

Studien utfördes i enlighet med Helsingforsdeklarationen

Tabell I. Faktisk respektive dokumenterad användning av naturläkemedel hos de åtta patienter som uppgav pågående medicinering med naturläkemedel vid inskrivning på sjukhus. Även aktuell behandling med receptbelagda läkemedel anges.

Patient	Faktisk användning av naturläkemedel	I journalen dokumenterad användning av naturläkemedel	Läkemedel
1	Ginseng ¹ Omega 3-fettsyror	Ginseng Omega 3-fettsyror	Metformin ¹ Tyroxin
2	Omega 3-fettsyror	–	–
3	Omega 3-fettsyror	–	Diklofenak
4	Omega 3-fettsyror ²	–	Mirtazapin ² Atorvastatin ² Diazepam Flunitrazepam Venlafaxin ²
5	Omega 3-fettsyror ³	–	Metotrexat Omeprazol ³ Furosemid Acetylsalicylsyra Bisoprolol Prednisolon Folsyra Hydroxizin Paracetamol Tramadol Vitamin B ₁₂ Kalium Pantoprazol Kalcium + D ₃ -vitamin
6	Valeriana ⁴	–	Diazepam Zopiklon Prometazin ⁴
7	Echinacea ⁵	–	Olanzapin ⁵ Sertralin ⁵ Propiomazin
8	Baptisia, echinacea, livsträd (Esberitox)	–	–

¹⁻⁵ Dokumentation som antyder möjlig risk för interaktion mellan naturläkemedel och läkemedel finns tillgänglig.

Tabell II. Patienternas åsikter om naturläkemedel och läkemedels effekter och biverkningar enligt visuell analog skala (VAS) (0–10 poäng).

	Naturläkemedel	Läkemedel	P-värde ¹
Effekter	4,6 (2,4)	7,9 (1,5)	<0,001
Biverkningar	4,3 (2,5)	6,8 (2,1)	<0,001

¹ Wilcoxon's teckenrangtest

och var godkänd av den regionala etikprövningsnämnden i Göteborg. Från samtliga i studien ingående patienter inhämtades muntligt och skriftligt informerat samtycke.

Patientenkäten bestod av 20 frågor (enkäten kan erhållas från oss författare). På de öppna frågorna angående patientens användning av naturläkemedel ombads patienten att ange samtliga produkter som intagits och som patienten själv uppfattade som naturläkemedel.

Alla angivna produkter kontrollerades mot Läkemedelsverkets lista på godkända naturläkemedel till och med den 15 december 2004 [7], och vid överensstämmelse bedömdes patienten som användare av naturläkemedel.

Ingen åtskillnad angående var produkten inhandlats gjordes.

Enkäten innefattade även frågor där patienten på en visuell analog skala (VAS) fick markera sin åsikt om naturläkemedel och läkemedel vad gäller effekt och biverkningar. VAS var 10 cm lång och ändpunkterna markerade med »verkningslösa« och »mycket effektiva« för effekt och »inga« och »mycket stora« för biverkningar.

Statistik. Teckentest användes för jämförelse av dokumentation i journalen av naturläkemedelsanvändning med av patienten uppgiven faktisk användning. Wilcoxon's teckenrangtest användes för parvis jämförelse av VAS-poäng för effekt och biverkningar mellan naturläkemedel och läkemedel.

Mann–Whitneys test användes för jämförelse av VAS-poäng mellan olika grupper av patienter. Värden redovisas som medelvärde (standarddeviation). P-värde <0,05 ansågs vara statistiskt signifikant.

II Resultat

Totalt 84 patienter tillfrågades om att delta i studien, varav 58 gav sitt informerade samtycke. Huvudorsaken till att patienter avböjde deltagande var att de var alltför sjuka för att orka delta i en studie.

Av de 58 patienter (20 män [34,5 procent], 55,6 [standarddeviation = 18,1] år) som ingick i studien hade 40 (69,0 procent) någon gång under sitt liv använt naturläkemedel. Sammanlagt 8 patienter (13,8 procent) använde regelbundet naturläkemedel vid den aktuella inskrivningen på sjukhuset, varav 6 samtidigt behandlades med andra receptbelagda läkemedel (Tabell I). Användningen av naturläkemedel fanns dokumenterad i journalen hos 1 av dessa patienter. Faktisk användning av naturläkemedel skilde sig från i journalen dokumenterad användning (P=0,016).

Av de 40 patienter som använt naturläkemedel angav 21 (52,5 procent) att de använt naturläkemedel samtidigt med andra läkemedel och 11 (27,5 procent) att de informerat läkaren om sin användning av naturläkemedel.

Totalt 25 patienter (43,1 procent) hade använt andra alternativmedicinska metoder, såsom kiropraktor och naprapat.

Patienternas attityder kring naturläkemedel och läkemedels effekter och biverkningar redovisas i Tabell II. Naturläkemedel bedömdes som mindre effektiva än läkemedel. Behandling med naturläkemedel bedömdes också vara förenad med mindre risker än behandling med läkemedel. Åsikterna angående effekter och biverkningar av naturläkemedel och läkemedel skilde sig inte mellan patienter som använt naturläkemedel och patienter som aldrig använt na-

turläkemedel. Inte heller skilde sig åsikterna åt mellan män och kvinnor.

II Diskussion

Totalt 69 procent av de tillfrågade patienterna gav sitt samtycke till att delta i studien. De som avböjde kan som grupp skilja sig från dem som deltog, vilket kan ha påverkat resultaten. Vid informationen till patienterna betonades dock att eget bruk eller icke-bruk av naturläkemedel inte hade någon betydelse för deltagande i studien, vilket gör att våra fynd av hur naturläkemedel används torde vara representativa.

Läkare frågar inte aktivt efter naturläkemedel

Hos 1 av de 8 patienter som regelbundet använde naturläkemedel vid tiden för sjukhusinläggningen fanns detta dokumenterat i journalen. Detta innebär att hänsyn till intag av naturläkemedel fortfarande sällan görs vid bedömning av orsaker till ohälsa och vid förskrivning av läkemedel, trots ett fler-tal upplysningskampanjer.

Av de 8 patienter som använde naturläkemedel regelbundet i samband med inskrivningen använde 6 samtidigt receptbelagda läkemedel. För flera av de kombinationer av naturläkemedel och läkemedel som patienterna använde kan risk för interaktion inte uteslutas. Till exempel har det visats att echinacea hämmar enzymer som är inblandade i metabolismen av olanzapin och sertralin [12], ginseng påverkar blodsockernivåer, vilket skulle kunna ha betydelse för effekten av metformin [8], omega 3-fettsyror hämmar enzymer som metaboliserar mirtazapin och atorvastatin [12], och valeriana hämmar enzymer som metaboliserar zopiklon [12].

Totalt 69 procent av patienterna hade använt naturläkemedel någon gång under sitt liv, vilket är en högre siffra än den som rapporterats tidigare i Sverige (42 procent [5]). Detta kan bero på att användningen av naturläkemedel ökat, men det kan också förklaras av att vi i vår studie inkluderat ineliggande patienter och att de kanske använder naturläkemedel i större utsträckning än normalbefolkningen. Då vår studiepopulation är väsentligt mindre kan också osäkerheten i siffran vara stor. Metodiken i vår studie, det vill säga att patienten själv fick ange sina naturläkemedel, kan innebära risk för underskattning av användningen av naturläkemedel eftersom patienten kan ha glömt eller utelämnat vissa produkter.

Mer än hälften av de patienter som använt naturläkemedel angav att de använder naturläkemedel samtidigt med andra läkemedel. Detta innebär att risken för interaktioner inte är försumbar. De flesta patienterna angav att de inte informerat sin behandlande läkare om sitt intag av naturläkemedel. Det faktum att användning av naturläkemedel inte fanns dokumenterad i journalen hos flertalet av de patienter som faktiskt använde naturläkemedel tyder på att läkarna inte heller aktivt frågar patienten angående detta, vilket får till följd att läkarna i många fall inte har fullständig information för att bedöma patientens hälsa och val av behandling. En ökad medvetenhet om patienters användning av naturläkemedel är således önskvärd.

Patienter ser naturläkemedel som mindre farliga

Patienterna ansåg naturläkemedel mindre effektiva men också mindre farliga än läkemedel. Det är dock viktigt att från sjukvårdens sida uppmärksamma allmänheten på att även användning av naturläkemedel kan innebära risker för hälsan och risker för interaktioner med andra läkemedel.

Några patienter angav att de använt naturläkemedel och slutat på grund av att de fått biverkningar. Exempel på sådana biverkningar var kliande känsla i halsen hos allergiker som intagit echinacea och huvudvärk i samband med ginsengintag. Inte någon patient hade rapporterat denna biverkning

till behandlande läkare. Detta belyser svårigheten att bedöma förekomsten av biverkningar av naturläkemedel.

Under perioden 1982–2003 inkom 553 biverkningsrapporter om naturläkemedel till det svenska biverkningsregistret Swedis [16]. Som jämförelse kan nämnas att under samma period inkom över 60 000 rapporter om receptbelagda läkemedel.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Statistik från Hälsostrådet. <http://www.halsokostradet.se>
2. Yang Y, Yang SH, Yang SS, Chen DS. A hospital-based study on the use of alternative medicine in patients with chronic liver and gastrointestinal diseases. *Am J Chin Med* 2002;30:637-43.
3. Weng YL, Raab C, Georgiou C, Dunton N. Herbal and vitamin/mineral supplement use by retirement community residents: preliminary findings. *J Nutr Elder* 2004; 23:1-13.
4. Wren KR, Kimbrall S, Norred CL. Use of complementary and alternative medications by surgical patients. *J Perianesth Nurs* 2002;17:170-7.
5. Stockholmare och den komplementära medicinen. Stockholm: Stockholms läns landsting; 2001. http://www.sll.se/cs-media/w_oryz/000020486.pdf
6. Hodges PJ, Kam PC. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 2002;57:889-99.
7. Läkemedelsverket. <http://www.mpa.se>
8. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and Kava [review] [erratum in *Ann Intern Med* 2003;138:79]. *Ann Intern Med* 2002;136:42-53.
9. Hall SD, Wang Z, Huang S, Hamman MA, Vasavada N, Adegboyega Q, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:525-35.
10. Wang L, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang J, El-Aty AM, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:191-7.
11. Gorski JC, Huang S, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of echinacea (echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:89-100.
12. Strandell J, Neil A, Carlin G. An approach to the in vitro evaluation of potential for cytochrome P450 enzyme inhibition from herbals and other natural remedies. *Phytomedicine* 2004;11:98-104.
13. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, Kuroda K, Soga A, Nishikawa F, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of ginkgo biloba leaf extracts on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1315-20.
14. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:391-401.
15. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001;286:208-16.
16. Läkemedelsverket, Biverkningsenheten/Swedis. <http://sweweb.mpa.se/swedisii/>



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Use of herbal medicines can result in adverse effects and in interactions with other pharmacological therapies. The hypothesis of the present study was that health professionals overlook use of herbal drugs. Thus, the aims were (i) to examine to what extent hospitalized patients' use of herbal drugs is documented in the files and (ii) to investigate the patients' attitudes concerning effects and adverse effects of herbal drugs in comparison with regular prescription drugs. Eight out of 58 included hospitalized patients in Sahlgrenska University Hospital used herbal drugs regularly before admission, six of which used regular prescribed drugs simultaneously and one of which had the use of herbal drugs documented in the files. The patients considered regular prescription drugs to be more effective and more prone to adverse effects than herbal drugs. In conclusion, health professionals often overlook patients' use of herbal drugs.

Susanna M Wallerstedt, Stanko Skrtic

Correspondence: Susanna M Wallerstedt, Avdelningen för klinisk farmakologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, SE-413 45 Göteborg, Sweden susanna.wallerstedt@pharm.gu.se