

Legemidler i praksis

Echinacea spp. (solhatt) og øvre luftveisinfeksjon

Solhatt (*Echinacea* spp.) benyttes til forebygging og behandling av øvre luftveisinfeksjoner. Forskingen har tidligere vært preget av mange små studier med varierende metodologisk kvalitet, men flere store studier de senere år gir et bedre grunnlag for å vurdere solhattpreparaters plass i behandling av forkjølelse. Her presenteres en oppdatert gjennomgang av dokumentasjonen på effekt, bivirkninger og interaksjoner ved bruk av slike preparater.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Guttorm Raknes

guttorm.raknes@unn.no
Klinisk farmakologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Lars Småbrekke

RELIS Nord-Norge
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Echinacea spp. (solhatt) er en slekt flerårige urter innen kurvplantefamilien. De tre mest brukte artene i naturlegemidler og naturmidler er *E. angustifolia*, *E. pallida* og *E. purpurea*. Plantene kan bli 0,5–2 m høye, og har prestekragelignende blomster med lange nedoverpekende kronblader ordnet i en hatteaktig form (fig 1). Preparater av røttene har vært benyttet av nordamerikanske indianere til behandling av et vidt spekter tilstander, blant annet infeksjoner og sår. I dag er de vanligste bruksområdene forebygging og behandling av øvre luftveisinfeksjoner.

Naturlegemiddel og naturmiddel

E. angustifolia og *E. pallida* er inkludert i WHO's monografier for utvalgte medisinske planter. Solhattpreparater er tilgjengelig som tørket rot eller plante, flytende ekstrakter, pulver, tabletter, kremer og geler. I enkelte land er preparater til parenteral bruk tilgjengelig. *Echinacea*-markedet i USA er

anslått til en verdi av over 300 millioner amerikanske dollar årlig.

I Norge er *E. purpurea* (rød solhatt, purpursolhatt) registrert som naturlegemiddel, men er også tilgjengelig i naturmidler som inneholder ekstrakt eller plantedeler fra *Echinacea* spp. Forbruket i Norge er vanskelig å beregne fordi mye av omsetningen skjer gjennom postordre og Internett. Trolig dreier det seg om et tosifret antall millioner kroner.

Kjemi og farmakodynamikk

Det er isolert et stort antall forbindelser fra *Echinacea* spp., og størst interesse har vært knyttet til alkylamider (over 20 ulike), fenylpropanoide og polysakkarider. Innholdet av alkylamider i stilk, blader og blomst varierer lite mellom de tre artene, mens innholdet i røttene viser større variasjon.

Til tross for omfattende forskning *in vitro* og *in vivo*, er en eventuell virkningsmekanisme ikke klarlagt. Det er foreslått at de påståtte effektene ikke skyldes en enkelt forbindelse, men at flere av innholdstoffene skal være av betydning for aktiviteten.

Flere studier har undersøkt effekter på immunsystemet av urtens ulike bestanddeler, men resultatene spriker. Enkelte dyre- og *in vitro*-studier har vist økt makrofagaktivitet og stimulering av nøytrofile granulocytter og naturlige drepeceller, mens andre studier ikke finner slike effekter. Det er påvist hemming av herpes simplex *in vitro* ved bruk av solhattekstrakter, og det er rapportert om antiinflammatorisk effekt i en dyremodell (1).

Effekt

Tolking av data fra kliniske studier byr på flere utfordringer. Mange av studiene er relativt små og beheftet med betydelige metodologiske svakheter. Det er vanskelig å sammenlikne resultater fra ulike studier fordi det ikke er brukt preparater som er standardisert med hensyn til hvilken art og del av planten som er brukt, om utgangspunktet for preparatene er ville eller dyrkede planter, hvor planten har vokst, hvordan en eventuell ekstraksjon av virkestoffene er gjort og hvordan preparatet er formulert. Dessuten kompliseres bildet av at solhattpreparater kan inneholde andre potensielt aktive planteekstrakter. The Cochrane Collaboration kommenterer disse momentene i forbindelse med en metaanalyse av *Echinacea* spp. til forebygging eller behandling av forkjølelse (2). Forfatterne hevder det er holdpunkter for at enkelte preparater basert på stilk, blader og

blomst kan være bedre enn placebo ved tidlige symptomer på forkjølelse, men at resultatene ikke er konsistente. Forebyggende effekt av solhatt er derimot ikke dokumentert (2).

I en systematisk gjennomgang av 322 artikler fra perioden 1966–2003 om *Echinacea* spp. og vanlig forkjølelse, identifiserte forfatterne ni placebokontrollerte kliniske forsøk som ble evaluert etter definerte kriterier for god forsøksdesign (3). Sju av studiene hadde ikke dokumentert blinding, mens halvparten manglet en klart formulert hypotese. Beregning av utvalgsstørrelse, registrering av pasientmedvirkning, opplysning om randomiseringsmetode, sammenliknbarhet av gruppene, eller validerte inklusjonskriterier manglet dessuten i flere av studiene. Det er verdt å merke at flere av disse studiene til tross for klare svakheter er inkludert i den nevnte metaanalysen (2). I de to studiene som tilfredsstilte alle kriteriene for god forsøksdesign, ble det ikke funnet noen effekt av *Echinacea* spp. ved forkjølelse.

I den ene av disse studiene der man sammenliknet effekten av *E. purpurea* med placebo ved 707 øvre luftveisinfeksjoner hos 407 barn i alderen 2–11 år, var det ingen forskjell i varighet eller symptomer. Til gjengjeld hadde signifikant flere barn i behandlingsgruppen utslett (4). I den andre studien fant forfatterne ingen effekt eller bivirkninger ved bruk av uraffinert ekstrakt fra *E. purpurea* og *E. angustifolia* ved forkjølelse hos 148 studenter (5).

Av nyere kliniske studier av rimelig god metodologisk kvalitet er det bare en som har vist positiv effekt av *Echinacea* spp. Blant deltakere som fikk presset saft fra rød solhatt, var varigheten av forkjølelse seks dager sammenliknet med ni dager i placebogruppen. Det ble også påvist signifikant bedring av de kliniske symptomene (6). Hovedinnvendingene mot denne studien er at kvaliteten på blindingen ikke var validert, og at for-

Hovedbudskap

- Det er ikke vitenskapelig grunnlag for å anbefale bruk av solhatt ved øvre luftveisinfeksjoner
- *Echinacea*-preparater har en akseptabel sikkerhetsprofil
- Preparatene påvirker flere cytokrom P450-isoenzymmer



Figur 1 *Echinacea purpurea* – rød solhatt.
Foto Jacob Rus, Creative Commons CC-by-SA

søkspersonene var ansatt i firmaet som produserte det undersøkte preparatet. I en noe større, tilsvarende studie hvor blindingen ble ivarettatt og dokumentert, kunne man ikke påvise tilsvarende effekter (7).

Majoriteten av de kliniske forsøkene med *Echinacea* spp. omhandler øvre luftveisinfeksjoner eller forkjølelse. Dette er upresise betegnelser på infeksjoner av en rekke agenser med høyst varierende klinisk forløp. I de fleste studiene er søkspersonene blitt inkludert på grunnlag av subjektiv opplevelse av spontan sykdom. For å redusere usikkerheten knyttet til slike inklusjonskriterier, kan man bruke validerede modeller med kontrollert viruseksponering. I en studie finansiert av det nasjonale senter for komplementær og alternativ medisin i USA (NCCAM), fant forfatterne ingen effekt av ekstrakt fra *E. angustifolia*-rot på profylakse eller behandling ved eksponering av rhinovirus-39 på 399 friske frivillige (8). Dette er etter vårt syn den største og metodologisk mest robuste kliniske utprøvingen av *Echinacea* spp. En annen mindre studie kunne heller ikke påvise signifikante positive effekter av et *E. purpurea*-preparat etter kontrollert viruseksponering (9). Etter vår oppfatning er det en svakhet at forfatterne fra The Cochrane Collaboration ekskluderte studier med eksperimentell viruseksponering fra metaanalysen (2).

Bivirkninger og interaksjoner

Bivirkningsdata er tilgjengelige fra kliniske forsøk, spontanrapporteringssystemer, fase-1-studier og kasuistikker. Det er ikke publisert postmarketing studier eller andre systematiske undersøkelser av sikkerhetsprofilen til produkter av *Echinacea* spp.

I kliniske forsøk med solhatt har studier av effekt vært prioritert, og informasjonen om bivirkninger er begrenset. Dette gjelder særlig de eldre studiene. De rapporterte bivirkningene har i hovedsak vært milde. Det er publisert åtte kasuistikker om mer alvorlige reaksjoner etter bruk av *Echinacea* spp. Sju gjaldt allergiske reaksjoner, fem av disse pasientene ble fulgt opp med videre utredning, og hos tre fant man positiv prikktest på *Echinacea* spp.(10).

I WHO-databasen over meldte bivirkninger, sjekket 27.1. 2006, er det registrert 274 meldinger på *Echinacea* spp.-preparater, og ytterligere 31 meldinger på slike preparater i kombinasjon med andre naturmidler eller homøopatiske preparater. De hyppigst rapporterte bivirkningene er kløe, utslett, kvalme, abdominale smerter, svimmelhet, dyspné og angioødem. Usikkerhet om dose, hvilket produkt som er brukt, annen samtidig sykdom og legemiddelbehandling gjør tolking av slike data vanskelig.

Det er trolig en underrapportering av bivirkninger etter bruk av naturmidler og naturligemidler, men det generelle inntrykket er likevel at bivirkninger etter korttidsbruk av *Echinacea*-produkter er sjeldne, milde og forbigående. Data for langtidsbruk er ikke tilgjengelig.

Legemiddelinteraksjoner ved bruk av *Echinacea* spp. er tilstrekkelig undersøkt, men i en in vivo-studie fant forfatterne at rot fra *E. purpurea* hemmer CYP1A2 og CYP2C9, men ikke CYP2D6. Forfatterne viste at det aktuelle preparatet inducerer CYP3A i lever, men fant likevel økt biotilgjengelighet ved peroral bruk av medikamenter som metaboliseres av CYP3A. En tolking av dette er at *E. purpurea* gir selektiv inhibisjon av CYP3A i tarm, men funnet er ikke verifisert i andre studier (11). Den kliniske relevansen er usikker, likevel er det grunn til å være oppmerksom på muligheten for interaksjoner med medikamenter som metaboliseres av CYP1A2, CYP2C9 og CYP3A.

Konklusjon

De fleste kliniske studier som konkluderer med at *Echinacea* spp. har effekt ved forebygging eller behandling av øvre luftveisinfeksjoner, har betydelige metodologiske svakheter. De siste årene er det gjennomført flere randomiserte, dobbeltblinde og placebokontrollerte studier av høy kvalitet, men ingen har kunnet påvise effekt av solhatt ved øvre luftveisinfeksjoner. Vi mener derfor det ikke er grunnlag for å anbefale solhattprodukter for å forebygge eller behandle forkjølelse. For å hevde det motsatte må klinisk relevante effekter av *Echinacea* spp. dokumenteres i tilstrekkelig store klinisk kontrollerte studier. Vi vil likevel hevde at den akkumulerte viten om solhatt er tilstrekkelig stor til at det ikke er faglig eller økonomisk grunnlag for å gjennomføre slike studier.

Data fra kliniske forsøk og spontanrapporteringssystemer for bivirkninger gir holdpunkter for at korttidsbruk av produkter med *Echinacea* spp. har en akseptabel sikkerhetsprofil, men interaksjoner med andre legemidler kan være klinisk relevante.

Litteratur

1. Klasco RK, red. *Echinacea*. RPS Herbal Medicines Database (electronic version). Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex. 2006. www.thomsonhc.com (18.1.2006).
2. Linde K, Barrett B, Wölkart K et al. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD000530.pub2. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub2.
3. Caruso TJ, Gwaltney JM. Treatment of the common cold with *Echinacea*: a structured review. Clin Infect Dis 2005; 40: 807–10.
4. Taylor JA, Weber W, Standish L et al. Efficacy and safety of *Echinacea* in treating upper respiratory tract infections in children. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2824–30.
5. Barrett BP, Brown RL, Locken K et al. Treatment of the common cold with unrefined *Echinacea*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137: 939–46.
6. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B et al. Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold. A placebo-controlled, randomised, double blind trial. Arzneimittelforschung 2001; 51: 563–8.
7. Yale SH, Liu K. *Echinacea* for the treatment of the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Intern Med 2004; 164: 1237–41.
8. Turner RB, Bauer R, Woelkart K et al. An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infection. N Engl J Med 2005; 353: 341–8.
9. Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD et al. *Echinacea purpurea* for prevention of experimental rhinovirus colds. Clin Infect Dis 2004; 38: 1367–71.
10. Huntley AL, Thompson Coon J, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species. Drug Safety 2005; 28: 387–400.
11. Gorski JC, Huang SM, Pinto A et al. The effect of *Echinacea* (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 89–100.

Manuskriptet ble mottatt 3.2. 2006 og godkjent 30.8 2006. Medisinsk redaktør Geir Jacobsen.