

?RELIS

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Sentrene besvarer spørsmål om legemiddelbruk fra helsepersonell som leger, tannleger og farmasøyter. RELIS er foreløpig opprettet i helseregionene 2, 3, 4 og 5, og legemiddelmiljøene ved regionsykehusene samarbeider om denne virksomheten. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RELIS 2 (Rikshospitalet) tlf: 22 86 88 06

RELIS 4 (Regionsykehuset i Trondheim) tlf: 73 55 01 58

RELIS 3 (Haukeland sykehus) tlf: 55 97 53 60

RELIS 5 Regionsykehuset i Tromsø tlf: 77 64 58 92

Ginkgo biloba, natur- legemiddel med mulig interaksjon med anti- trombotiske midler

Av Pia Braathen,
Petter Cappelen Endresen,
Lars Småbrekke,
Line Ulvestad

Det kan være risiko for interaksjoner mellom enkelte naturlegemidler og annen farmakoterapi (1). Omsetningen av naturlegemidler i Norge øker, og det er stor sannsynlighet for at leger stadig oftere vil bli konfrontert med slike problemstillinger. Statens legemiddelkontroll har nylig satt fokus på interaksjoner mellom Johannesurt og flere viktige legemidler (2).

Spørsmål til RELIS

Det dreier seg om en kvinne født 1924 som blir behandlet med Tenormin® 25 mgx1, Capoten® 50 mgx1, Lipitor® 20 mgx1, Albyl-E® 160 mgx1 og Nitroglycerin® ved behov. Kvinnen ønsker å bruke Biobiloba® (*Ginkgo biloba*) for å bedre perifer blodsirkulasjon.

Den behandlende legen ønsker informasjon om det er dokumentert effekt på perifer blodsirkulasjon av preparater fra *Ginkgo biloba*, og om det er risiko for interaksjoner mellom de aktuelle preparatene og *Ginkgo biloba*?

Svar

Biobiloba® tabletter inneholder 100 mg av et standardisert ekstrakt fra bladene på treet *Ginkgo biloba*. Ekstraktet består av 24% flavonglykosider (quercetin, kaempferol og isohamnetin) og 6% terpenlaktoner (ginkgolider A, B, C og bilobalide), i tillegg til en rekke andre forbindelser (3). Flavonoidene har en antioksidativ effekt, mens ginkgolidene har antagonistiske egenskaper overfor plate-aktiverende faktor (PAF) (4). Ginkgolid B er i tillegg en potent hemmer av seryl- og asperetyl protease (4).

Klinisk effekt på perifere sirkulatoriske forstyrrelser

Det er hevdet at *Ginkgo biloba* gir arterielle og venøse vasoaktive forandringer som øker vevsperfusjon og cerebral blodgjennomstrømning (5). RELIS har funnet en oversikts artikkel som har gjennomgått 15 kontrollerte studier hvor *Ginkgo biloba* har vært brukt til behandling av claudicatio intermittens (6). To av studiene på perifer okklusiv sykdom ble av forfatterne vurdert til å være av tilfredsstillende kvalitet. Den ene var en randomisert dobbelt blind studie som inkluderte 79

pasienter (7). Pasientene ble behandlet med 40 mg *Ginkgo biloba* tre ganger daglig i seks måneder. Det ble observert en signifikant økning i ganglengde før smerter hos 61% av pasientene i behandlingsgruppen, mot 6% av pasientene i placebogruppen. Den andre studien var en randomisert dobbelt blind multisenter studie som evaluerte 55 pasienter (8). Av disse ble 26 pasienter behandlet med 100 mg *Ginkgo biloba* i intravenøs infusjon to ganger daglig i åtte dager, og 29 pasienter ble gitt placebo. Endepunktet i denne studien var smerter, og effekt ble målt på visuell analog skala. Pasientene i behandlingsgruppen hadde signifikant større smertereduksjon og mindre behov for smertestillende midler enn placebogruppen.

Bivirkninger og interaksjoner

Det er få rapporter om bivirkninger etter bruk av *Ginkgo biloba*, og det er ansett som et godt tolerert naturlegemiddel. De vanligste bivirkningene etter bruk av *Ginkgo biloba* er mildt gastrointestinalt besvær, hodepine, forvirring og vertigo.

Dokumentasjon om interaksjoner mellom naturlegemidler og andre legemidler er svak, og RELIS har ikke funnet intraksjonsstudier hvor *Ginkgo biloba* er undersøkt. Tre kasuistikker beskriver spontane blødninger i forbindelse med bruk av *Ginkgo biloba*. En 70 år gammel mann utviklet hyfema etter behandling med *Ginkgo biloba* 40 mg to ganger daglig i en uke. Mannen hadde brukt acetylsalicylsyre 325 mg daglig i tre år (9). En 33 år gammel kvinne tok *Ginkgo biloba* 60 mg to ganger daglig i to år. Hun benyttet i tillegg paracetamol og sporadisk ergotamin med koffein. Hun utviklet bilaterale subdurale hematomer (10). En 72 år gammel kvinne utviklet et venstresidig subduralt hematom etter å ha inntatt 50 mg *Ginkgo biloba* tre ganger daglig i 6-7 måneder (11). Det er uklart om disse hendelsene er tilfelle eller har sammenheng med inntak av *Ginkgo biloba*.

Andre legemiddelinformasjonsentra siterer rapporter fra bivirkningsdatabasen til Verdens helseorganisasjons om blødninger eller trombocyt-påvirkning etter inntak av *Ginkgo biloba*, både som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Det blir konkludert med at man ikke bør kombinere legemidler som påvirker protrombintiden (warfarin, dikumarol) eller hemmer blodplateaggregasjonen (acetylsalicylsyre, NSAID), med preparater som inneholder *Ginkgo biloba* (12).

Det foreligger en kasuistikk om et grand mal liknende anfall etter inntak av 50 *Ginkgo biloba* frø (13). Dette tilfellet rapporteres også i en oversiktsartikkel der det advares mot bruk av *Ginkgo biloba* blant epileptikere (14). Hvis anfallet som er beskrevet er relatert til inntak av *Ginkgo biloba* frø, er det

er trolig i forbindelse med nevrotoksinet 4'-O-methylpyridoksin. Toksinet finnes hovedsakelig i *Ginkgo biloba* frø og i langt mindre mengder i bladene. I *Ginkgo biloba* ekstrakt benyttes bladene, og 99% av toksinene er inaktiverte gjennom koking.

Konklusjon

RELIS har funnet få studier hvor effekten av *Ginkgo biloba* på perifer sirkulasjon er undersøkt med adekvat metodikk. Det er behov for flere studier før en kan konkludere om dosering og effekt på perifere sirkulasjonsforstyrrelser.

Det er flere enkeltrapporter om blødninger hos pasienter som behandles samtidig med warfarin eller acetylsalicylsyre og *Ginkgo biloba*. Det foreligger også data som tyder på at *Ginkgo biloba* hemmer blodplatefunksjoner. Inntil det foreligger mer data, vil RELIS derfor i samsvar med råd fra andre legemiddelinformasjonsentra fraråde bruk av *Ginkgo biloba* i kombinasjon med legemidler som gir økt blødningstendens. RELIS har ikke funnet dokumentasjon for interaksjon mellom *Ginkgo biloba* og de andre legemidlene som kvinnen bruker.

Referanser

1. Vickers A, Zollman C. ABC of complementary medicine: Herbal medicine. *BMJ* 1999;319:1050-3.
2. Johannesurt kan gi uønskede interaksjoner med mange viktige legemidler. *Nytt om legemidler* 1999;22:213.
3. Biobiloba. Pakningsvedlegg 120199.
4. Koltai M et al. Platelet activating factor (PAF): a review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (part I). *Drugs* 1991;42:9-29.
5. Tyler VE. Herbs of choice: The therapeutic use of phytochemicals. New York: Haworth, 1994.
6. Kleijnen J & Knipchild. *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1992;340:11366-9.
7. Bauer U. 6-month double blind randomised clinical trial of *Ginkgo biloba* extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1984;34:716-20 (Abstract).
8. Saudreau F et al. Efficacité de l'extrait de *Ginkgo biloba* dans le traitement des artériopathies oblitérantes chroniques des membres inférieurs a stade III de la classification de Fontaine. *J Mal Vasc* 1989;14:177-82.
9. Rosenblatt M & Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo Biobiloba* extract. *NEJM* 1997;336:1108.
10. Rowin J & Lewis. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 1996;46:1775-6.
11. Gilbert GJ. *Ginkgo biloba*. *Neurology* 1997;48:1137.
12. Drugline database. Sverige 1998; sp. nr. 13250, 1996 sp. nr. 13043, 1994 sp. nr. 11184.
13. The review of natural products. St. Louis: Facts and comparisons; 1997.
14. Miller LG. Herbal Medicinals. *Arch Intern Med* 1998;158 (9):2200-11