

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Klaseormedrue (black cohosh) mot menopausale plager

Substitusjonsbehandling med østrogen har vært en vanlig behandling mot hetetokter og andre menopausale plager, men i lys av undersøkelser som viser økt risiko for brystkreft vil mange kvinner og leger trolig vurdere alternative behandlingsformer (1). Nye helsekostprodukter mot menopausale plager blir stadig markedsførte, og det er viktig at helsepersonell har kunnskap om de mest populære produktene. Preparater basert på ekstrakt fra planten klaseormedrue (black cohosh) sto i 2001 på 14. plass på bestselgerlisten over urtepreparater i USA. Remifemin®, som er et standardisert isopropanolekstrakt fra denne planten, er det mest brukte kommersielle preparatet (2,3).

Det latinske navnet for black cohosh var tidligere *Cimicifuga racemosa*, men etter DNA-studier er dette endret til *Actaea racemosa*. Mange artikler som omtaler denne planten bruker den gamle latinske betegnelsen (2).

Tradisjonell og moderne bruk

Klaseormedrue har tradisjonelt vært brukt av nordamerikanske indianere blant annet mot revmatisme, menopausale plager og fødselssmerter, mens moderne bruk av planten hovedsakelig har vært i forbindelse med menopausale plager, premenstruelt syndrom og dysmenoré. Mange av studiene som har undersøkt effekten av klaseormedrue på menopausale plager er gjort i regi av produsenten for Remifemin®, og følgelig er dette produktet brukt i de fleste studiene, men både formulering og dosering er blitt forandret med tiden. De biologisk aktive komponentene i klaseormedrue antas å være triterpenglykosider, men ekstraktene inneholder også flavonoider, tanniner, eteriske oljer og fenolsyrer. Remifemin® er standardisert med hensyn til innhold av triterpenglykosid, mens det er lite opplysninger om eventuell variasjon av de øvrige innholdsstoffene (2,4,5). Remifemin® er registrert som naturlegemiddel blant annet i Sverige, og preparatet har vært brukt i Tyskland i over 40 år (6). Den tyske ekspertkomité for naturmidler og preparater for medisinsplanter (Commission E) har godkjent korttidsbehandling med klaseormedrue for menopausale plager (2,7)

Effekt

Tre studier utført på 1980-tallet rapporterte om gunstig effekt av klaseormedrue på menopausale plager. To av disse studiene hadde dårlig metodologisk kvalitet uten placebogrupper og med åpen design (5).

En nyere randomisert studie, som sammenlignet effekten av klaseormedrue med placebo på reduksjon av hetetokter hos over 60 brystkreftpasienter, fant ingen forskjell mellom gruppene. Gruppene ble også sammenlignet med hensyn til syv andre menopausale plager, hvorav eneste forskjell mellom gruppene var redusert svetting hos pasientene som brukte klaseormedrue. Dette funnet kan være tilfeldig (8).

En annen randomisert, kontrollert studie som gikk over tre måneder sammenlignet effekten av ekstrakt fra klaseormedrue (N= 20) med 0,6 mg konjugert østrogen (N=22) og placebo (N=20) hos postmenopausale kvinner i alderen 40–60 år. Ved studiestart var 97 kvinner inkluderte, men to ønsket likevel ikke å delta. Ytterligere 33 ble ekskludert i løpet av studien, men årsak for eksklusjon eller når de ble ekskluderte fremgår ikke klart. Forfatterne brukte «Menopause Rating Scale» som primært endepunkt. I den globale analysen fant forfatterne ingen forskjell mellom gruppene, men etter å ha samlet spørsmålene i skjemaet i tre kategorier, fant forfatterne en statistisk signifikant effekt i forhold til placebo på en kategori som var relatert til atrofi av slimhinner i urinveier og genitalia (5,9). Den kliniske relevansen av dette funnet er etter vårt syn usikker.

I en annen studie med 21 kvinner fant forfatterne at bruk av klaseormedrue ga 50 prosent gjennomsnittlig reduksjon i antall hetetokter. Kvinnene rapporterte også reduksjon av søvnproblemer, slapphet og svetting. Studien var åpen og inkluderte ikke placebogruppe. Forfatterne konkluderer med at reduksjonen i antall hetetokter er større enn antatt placeboeffekt (20–30 prosent), men at resultatene må bekreftes gjennom en randomisert placebokontrollert studie (10).



Forsøk med ovariektomerte rotter har vist en potensiell bensparende effekt av klaseormedruer (11). En klinisk studie har også undersøkt effekten av klaseormedruer på surrogatendepunkter for benbrudd, men resultatene er vanskelig å tolke (9). Det er nødvendig med flere studier før man kan vurdere om klaseormedruer forebygger benskjørhet.

Mulig virkemekanisme

Effekten av klaseormedruer på menopausale plager er etter vårt syn ikke godt nok dokumentert. På tross av dette hevder flere forfattere at ekstrakt fra denne planten er effektivt og lovende for behandling av slike plager, og diskuterer mulige virkningsmekanismer. Klaseormedruer inneholder ikke klassiske fytøstrogener, og det er motstridende data på hvorvidt klaseormedruer har østrogenlignende effekter (12). En kilde hevder at i de tidlige studiene, som indikerte en østrogenlignende mekanisme, ble det brukt dårlig definerte og karakteriserte ekstrakter (5). Blant annet er det tidligere rapportert at klaseormedruer inneholdt det østrogenlignende isoflavonoidet formononetin, men nyere analyser har ikke kunnet bekrefte dette (4,5). Det er fremsatt en hypotese om at klaseormedruer virker som en selektiv østrogenreseptormodulator, og at dette skal gi en østrogen agonistisk- eller antagonistisk effekt avhengig av funksjon og lokalisasjon av målvevet (11,12). Grunnlaget for denne hypotesen er etter vårt syn ikke overbevisende.

Bivirkninger

Bivirkninger og langtids effekter er ikke studert i noen større utstrekning, og ingen studier har hatt behandlingstid på mer enn seks måneder (4). Den tyske Commission E fraråder bruk av klaseormedruer i mer enn seks måneder, og tilsvarende anbefaling er gitt i den svenske preparatomtalen for Remifemin® (6,7).

Flere studier har undersøkt om naturmidler/naturlegemidler brukt mot menopausale plager har samme ugunstige effekter som østrogen på østrogenavhengige tumorer. I en studie som brukte en modell med østrogensensitive brystkreftceller, fant forfatterne at i motsetning til preparater med soya og rødkløver, økte Remifemin® ikke proliferasjonen av kreftcellene. Ved gitte konsentrasjoner hadde Remifemin® proliferasjonshemmende og østrogen-antagonistisk effekt. Forfatterne konkluderer med at kommersielle ekstrakter fra klaseormedruer kan være sikre alternativer til substitusjonsbehandling med østrogen mot menopausale plager, men legger til at det er nødvendig med flere studier for å forstå virkningsmekanismen og dokumentere effektene (12). Tilsvarende har også andre studier indikert at ekstrakt fra klaseormedruer ikke har ugunstig effekt på østrogensensitiv brystkreft (8,13).

En oversiktsartikkel på bivirkninger etter bruk av preparater med klaseormedruer konkluderer med at preparatene

ser ut til å være forholdsvis trygge dersom de tas i en begrenset periode. Det er vist en svak økning i risiko for milde forbigående bivirkninger, hovedsakelig mage-tarmplager og hudreaksjoner. Noen mer alvorlige bivirkninger er rapportert, deriblant leverpåvirkning, kardiovaskulære og sirkulatoriske effekter og ett tilfelle av kramper (2). Produsenten angir i tillegg at enkelte tilfeller av menopausale blødninger er rapportert hos kvinner som har brukt Remifemin® (6). Selv om man skal være oppmerksomme på disse mulige bivirkningene gjør både kvaliteten og kvantiteten på rapportene det vanskelig å vurdere om det er en kausal sammenheng med bruk av klaseormedruer. Forfatterne av oversiktsartikkelen påpeker at det har vært lite fokus på bivirkninger i de fleste kliniske studiene som er gjort. Evaluering av sikkerheten har vært basert på rapporter fra pasientene, og har stort sett ikke inkludert laboratoriemålinger. Det er også grunn til å anta en betydelig grad av underreportering gjennom spontanreporteringssystemene (2).

Konklusjon

Effekten av ekstrakt fra klaseormedruer (black cohosh), og da spesielt preparatet Remifemin®, er undersøkt i flere studier både in vitro og in vivo. Den metodologiske kvaliteten har vært varierende, og selv om flere forfattere angir klaseormedruer som effektivt og lovende for behandling av menopausale plager, er eventuelle effekter ikke entydig dokumentert.

Bivirkninger og langtids effekter er dårlig dokumenterte, og Remifemin® og tilsvarende preparater anbefales ikke brukt lengre enn seks måneder. Korttidsbruk av ekstrakt fra klaseormedruer ser først og fremst ut til å gi økt risiko for milde forbigående bivirkninger. Enkelte alvorlige bivirkninger er rapportert, men disse gir ikke tilstrekkelig grunnlag til å fastsette en sikker årsakssammenheng. Det er holdepunkter for at klaseormedruer ikke induserer proliferasjon av østrogenavhengige tumorer.

Elisabet Nordmo, cand.pharm,
Lars Småbrekke, cand.pharm & MPH

Referanser

1. Bakken K et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.
2. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10: 58–64.
3. Chevallier A. Dammis store bok om medisinske urter 2003; 82.
4. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805–13.
5. Amato P, Marcus DM. Review of alternative therapies for treatment of menopausal symptoms. *Climacteric* 2003; 6: 278–84.
6. Läkemedelsverket. Preparatomtale (SPC) Remifemin. http://www.mpa.se/spc_pil/pdf/natspc/Remifemin.pdf (Sist endret: 09.12.2004).
7. Russell L et al. Phytoestrogens: a viable option? *Am J Med Sci* 2002; 324: 185–8.
8. Jacobson JS et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739–45.
9. Wuttke W et al. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 (suppl.1): S67–77.
10. Pockaj BA et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004; 22: 515–21.
11. Nisslein T, Freudenstein J. Effects of an isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* on urinary crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 370–6.
12. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11: 281–9.
13. Freudenstein J et al. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Research* 2002; 62: 3448–52.