

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.

Ginkgo biloba

– blødningsrisiko og interaksjonspotensial med antiøagulantia

Spørsmål til RELIS

Mange pasienter bruker naturmidlet Ginkgo biloba. Lege spør om det er dokumentert interaksjon med warfarin.

Svar

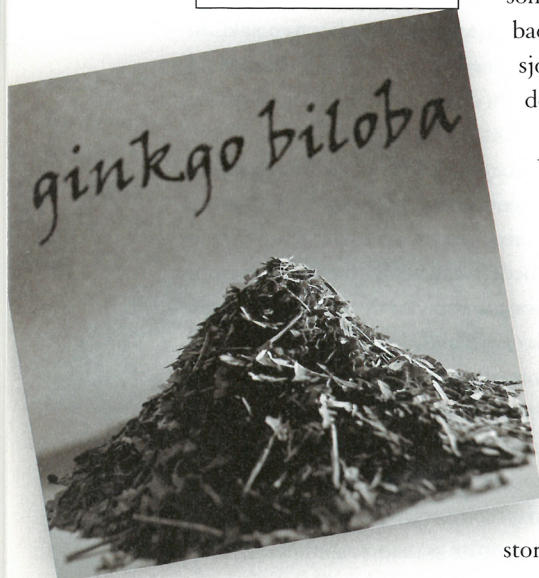
Ginkgo biloba (Tempeltre) er et kinesisk tre, det er oftest bladene som brukes medisinsk (1). Det skal være det mest solgte naturmidlet i USA, antagelig er forbruket i Norge også høyt. Ginkgo er klassifisert som reseptfritt legemiddel. Det er fem produkter godkjent som naturlegemidler (2–6). Tradisjonelt er det brukt for å bedre blodsirkulasjonen; nå markedsføres det ofte også for en rekke lidelser som demens, tinnitus og aldersrelatert hukommelsessvikt (1). Ingen indikasjoner er godt dokumentert; en Cochraneutredning for kognitiv svikt og demens konkluderer med at det er noe dokumentasjon for effekt (7), en annen utredning for tinnitus fant ingen effekt (8). Som for mange andre naturmidler er dokumentasjonen sparsom eller ikke eksisterende for de fleste påstander.

Vanligst brukt i fremstillingen er to ekstrakter som er standardisert til å inneholde ca. 25 prosent flavonglykosider og seks prosent terpenlaktoner (ginkgolider) (1). De fem produktene som er godkjent som naturlegemidler i Norge inneholder forskjellige mengder Ginkgo bilobaekstrakt (40 mg – 100 mg per kapsel/tablett) og dermed forskjellige mengder av de to fraksjonene (2–6), men forholdstallet er det samme. Innholdet av terpenlaktoner som sies å være den interessante fraksjonen i blødningssammenheng er 2.4 mg til 6 mg per kapsel/tablett.

Virkemekanismen er ikke klarlagt i detalj, ei heller effekter av de enkelte bestanddelene (1,9). Det antas at det er polyfenoler (ginkgo-flavonglykosider) og terpenlaktoner (ginkgolider) som er aktive. Det er foreslått at Ginkgo bedrer den perifere sirkulasjonen ved å bedre blodstrøm til kapillærene, muligens har det effekt både på blodets viskositet og glatt muskulatur i årene (1). Den mest overbevisende studien på ev. blødningseffekt er gjort av Kudolo og medarbeidere og viste at Ginkgo (EGb761) hemmer arakidonsyremediert tromboxan A₂-syntese og plateaggregasjon (10).

De fleste effektstudier er gjort med de to standardiserte ekstraktene, EGb 761 og LI 1370. Det fremgår ikke av preparatomtalene hvilket ekstrakt som er brukt i de godkjente naturlegemidlene (2–6). Relevante *in vivo*-studier på blødningseffekter er stort sett gjort med EGb 761 (10,11,12).

Ginkgos metabolisme er ikke kjent i detalj. Gaudineau fant sterk hemming av CYP2C9 *in vitro*, mindre hemming av CYP1A2, CYP2E1 og CYP3A4 (13). Enzymet CYP2C9 var det eneste som ble hemmet av både flavonglykosid- og terpenlaktonfraksjonene. Warfarin metaboliseres bl.a. over CYP2C9. På teoretisk grunnlag vil disse funnene kunne støtte en mulig metabolsk interaksjon mellom Ginkgo og warfarin, men data fra laboratorieforsøk har ikke nødvendigvis klinisk relevans.



Ginkgo og warfarin

Kasuistisk er det rapportert om interaksjon mellom warfarin og Ginkgo (1,9,14). Kasuistikkene er imidlertid mangelfulle når det gjelder beskrivelse av hendelsen og identifikasjon av produkt brukt. Interaksjonen er prøvd reproduert i en god dansk studie på pasienter som hadde stått på warfarin over lengre tid før de begynte på Ginkgo (15), og i en studie på friske frivillige der en dose på 25 mg warfarin ble gitt etter en uke på Ginkgo (16). Ingen av disse fant at Ginkgo påvirket INR. Anerkjent interaksjonslitteratur har konkludert med at dokumentasjonen for forlenget blødningstid pga. økt INR er for dårlig til å fraråde pasienter som bruker warfarin å ta Ginkgo (14). Pasientene bør imidlertid være oppmerksomme på tidlige blødningstegn som blå flekker eller uventet blødning.

Ginkgo og platehemmere

Som nevnt kan Ginkgo hemme plateaggregasjon via redusert tromboxan A₂-syntese. Hos enkelte pasienter kan samtidig bruk av Ginkgo og (acetylsalisylsyre (ASA) gi økt blødningstendens, men hvis de fleste platene allerede er 'slått ut' av ASA, må tilleggs effekten antas å bli liten. Ved kombinasjon av Ginkgo og platehemmere med andre virkemekanismer kan imidlertid effekten bli større. Det finnes noen få rapporter på blødning mistenkt forårsaket av kombinasjonen Ginkgo og hhv. acetylsalisylsyre, klopidogetrel og tiklopidin (14).

Fire av de fem produktene som er godkjent som naturlegemiddel har nevnt mulig forsterket effekt av antikoagulantia som interaksjon (3–6).

Ginkgo og blødningsrisiko

Resultater av studier på effekt av Ginkgo alene på plateaggregasjon og trombedannelse er motstridende og foreløpig er sammenheng mellom Ginkgo og blødninger derfor dårlig dokumentert, men kan ikke utelukkes. Som nevnt har Kudolo dokumentert i minst én god studie at Ginkgo hemmer plateaggregasjon og således vil ha tilsvarende virkning som platehemmere (10). To andre studier, den ene gjort av en produsent, gir ikke samme resultat som Kudolo, men de har heller ikke målt den mest relevante laboratorieparameteren (som er aggregometri) (11,12).

Noen kasuistikker er publisert som holder Ginkgo alene som mistenkt årsak til blødning (9). Bent og medarbeidere har nylig publisert en kasuistikk og revidert 15 tidligere rapporter. Vi har ikke kunnet verifisere om det inkluderer seks kasuistikker som ble publisert av Lai på en kongress i 2002 da vi ikke har funnet det aktuelle sammendraget, men vi antar det (14). I så fall er i alt 16 kasuistikker publisert. De konkluderer med at det kan være en mulig sammenheng mellom Ginkgo og blødningsepisoder. De bygger dette spesielt på tre kasuistikker som fant forlenget

blødningstid. Også her er kasuistikkene mangelfulle når det gjelder informasjon om samtidige legemidler og produkt brukt, og ingen av pasientene har vært reeksponert. Større studier er derfor nødvendig for å etablere sammenheng, men Bent anbefaler, i likhet med Stockley, at pasienter som skal bruke Ginkgo informeres om risiko og ser opp for tegn som blå flekker eller uventede blødninger.

Det er uklart hvordan kvaliteten er på de Ginkgo-produktene som er brukt i kasuistikkene, hvilket ekstrakt som er brukt i de godkjente produktene og om det markedsføres produkter i Norge som ikke er søkt godkjent som naturlegemiddel.

Konklusjon

Det er ikke etablert noen sikker sammenheng mellom samtidig bruk av warfarin og Ginkgo og økt INR. Det er fortsatt noe usikkert om Ginkgo har en platehemmende effekt, men dette er mulig og vil innebære at Ginkgo alene vil gi en viss blødningsrisiko. Det kan i så fall også gi en additiv effekt brukt sammen med en platehemmer og vil kunne gi en farmakodynamisk interaksjon sammen med warfarin med økt blødningsrisiko som resultat. Pasienter som ønsker å bruke Ginkgo bør informeres om risiko for blødning og om å være oppmerksomme på tidlige tegn som blå flekker eller uventet blødning. Hos pasienter som bruker warfarin, bør INR måles før oppstart av Ginkgo og etter noe tids bruk. På denne måten vil pasientenes sikkerhet ivaretas bedre, og en mulig klinisk relevant interaksjon mellom warfarin og Ginkgo kan påvises. De ulike Ginkgo-preparatene har forskjellig styrke.

Referanser

1. Natural Medicines Comprehensive Database. Ginkgo. www.naturaldatabase.com/ (10.01.2006).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ginkgo Biloba. www.legemiddelverket.no (Sist endret: 20.08.1998).
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ginkoba. www.legemiddelverket.no (Sist endret: 09.01.2001).
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Ginkyo. www.legemiddelverket.no (Sist endret: 04.06.1999).
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Pharma Ginkgo Biloba. www.legemiddelverket.no (Sist endret: 10.01.2002).
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Seredrin. www.legemiddelverket.no (Sist endret: 05.05.2003).
7. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.
8. Hilton M, Stuart E. Ginkgo Biloba for tinnitus. Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD003852. DOI: 10.1002/14651858.CD003852.pub2.
9. Bent S et al. Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba. A case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 657–661.
10. Kudolo GB et al. The ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) inhibits arachidonic acid-mediated platelet aggregation and thromboxane B₂ production in healthy volunteers. *J Herb Pharmacother* 2004; 4(4): 13–26.
11. Kohler S et al. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(4): 303–9.
12. Bal Dit Sollier C et al. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(4): 251–3.
13. Gaudineau C et al. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. *Biochem Biophys Res Comm* 2004; 318: 1072–8.
14. Stockley IH (Ed), Stockley's Interaction Alerts. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, (10.01.2006).
15. Engelsen J et al. Effekten af Coenzym Q10 og Ginkgo biloba på warfarindosis hos pasienter i langevarende warfarinbehandlede pasienter. *Ugeskr Læger* 2003; 165(18): 1868–71.
16. Jiang X et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(4): 425–32.

Kirsten Myhr, leder (cand.pharm., MPH), RELIS Øst, Ullevål universitetssykehus