



Uit

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Institutt for farmasi

## Klinisk relevante naturmiddel-legemiddel-interaksjoner blant middelaldrende kvinner i Norge

- *Kvinner og kreft-studien*

**Silje Brækkan Rønning**

Masteroppgave i farmasi

Mai 2015







## Forord

Masteroppgaven ble utført ved forskningsgruppen innenfor klinisk farmasi og farmakoepidemiologi (IPSUM) i perioden september 2014 til mai 2015. Veileder for oppgaven har vært førsteamanuensis Marit Waaseth.

Jeg vil rette en stor takk til Marit Waaseth. Tusen takk for gode tilbakemeldinger, flotte innspill og faglige råd for å gjøre oppgaven bedre. Takk for at du alltid var tilgjengelig om det var noe jeg lurte på.

Takk til professor Eiliv Lund for at jeg fikk bruke data fra Kvinner og kreft-studien.

Takk til Frode Skjold for hjelp med SPSS og Bente Augdal for bistand i forbindelse med spørsmål vedrørende punching av spørreskjema i Kvinner og kreft-studien.

Takk til Eirin for trivelig selskap og godt samarbeid med datamaterialet og arbeidet med punching og koding av spørreskjema.

Tusen takk til alle mine venner for all støtte, hjelp og motivasjon i løpet av studietiden. En spesiell takk til jentene på lesesalen, masterperioden hadde ikke vært det samme uten dere!

Til slutt vil jeg rette en stor takk til mamma, pappa og resten av familien som har oppmuntret og støttet meg gjennom hele studietiden.

Tromsø mai 2015

Silje Brækkan Rønning



# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	<b>III</b>
<b>TABELL- OG FIGURLISTE</b> .....	<b>VII</b>
TABELLER .....	VII
FIGURER .....	VII
<b>FORKORTELSER</b> .....	<b>IX</b>
<b>BEGREPSAVKLARINGER OG DEFINISJONER</b> .....	<b>XI</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>XV</b>
<b>1 INTRODUKSJON</b> .....	<b>1</b>
1.1 BAKGRUNN .....	1
1.2 INTERAKSJONER .....	3
1.2.1 Interaksjoner mellom naturmidler/kosttilskudd og legemidler.....	3
1.2.2 Forekomst av naturmiddel-legemiddel interaksjoner i befolkningen.....	5
1.3 KLASSIFISERING AV INTERAKSJONER.....	7
1.4 UTVALGTE NATURMIDLER OG INTERAKSJONER MED DISSE .....	9
<b>2 FORMÅL</b> .....	<b>17</b>
<b>3 MATERIALE OG METODE</b> .....	<b>19</b>
3.1 MATERIALE.....	19
3.1.1 Datainnsamling .....	20
3.2 METODE.....	21
3.2.1 Studiedesign .....	21
3.2.2 Variabler .....	21
3.2.3 Analyser .....	23
3.2.4 Valg av naturmidler.....	23
3.2.5 Deteksjon av interaksjoner .....	24
3.2.6 Klinisk relevante interaksjoner .....	26
3.2.7 Anvendt programvare .....	28
3.3 ETIKK .....	28
<b>4 RESULTATER</b> .....	<b>29</b>
4.1 BRUK AV UTVALGTE NATURMIDLER I POPULASJONEN .....	29
4.2 INTERAKSJONER .....	31
4.2.1 Prevalens av klinisk relevante interaksjoner .....	32
4.2.2 Interaksjoner som var forventet ut fra litteratur.....	34
4.2.3 Alvorlighetsgrad, dokumentasjonsgrad og sannsynlighet til de klinisk relevante interaksjonene.....	34

<b>5</b>	<b>DISKUSJON.....</b>	<b>37</b>
5.1	RESULTATER.....	37
5.1.1	Bruk av kosttilskudd og legemidler.....	37
5.1.2	Interaksjoner.....	38
5.2	DRØFTING AV METODE.....	45
5.2.1	Datamaterialet og datainnsamling.....	45
5.2.2	Utvelgelse av naturmidler .....	47
5.2.3	Deteksjon av potensielle og klinisk relevante interaksjoner .....	48
	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>REFERANSER .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>APPENDIKS.....</b>	<b>59</b>
7.1	TABELL OVER ALLE INTERAKSJONER DETEKTERT I STUDIEPOPULASJONEN .....	59
7.2	OVERSIKT OVER PULJER BRUKT I MASTEROPPGAVEN.....	65
7.3	OVERSIKT OVER UTSENDELSER I KVINNER OG KREFT-STUDIEN.....	66
7.4	SPØRRESKJEMA I FORBINDELSE MED BLODPRØVER TIL KVINNER OG KREFT-STUDIEN.....	67
7.4.1	Spørreskjema fra 2003 (grønne).....	67
7.4.2	Spørreskjema fra 2004/2005 (røde).....	69
7.4.3	Spørreskjema fra 2005/2006 (gule).....	71

# Tabell- og figurliste

## Tabeller

Tabell 1: Traffiklystabell for interaksjoner .....	7
Tabell 2: Dokumentasjonsnivå tabell fra NMCD .....	9
Tabell 3: Utvelgelse av klinisk relevante interaksjoner ut i fra alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå .....	27
Tabell 4: Krysstabell over bruk av legemidler og kosttilskudd .....	29
Tabell 5: Prevalens av utvalgte naturmidler blant studiepopulasjonen og legemiddelbrukerne .....	30
Tabell 6: Antall interaksjonstilfeller ut fra alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå .....	32
Tabell 7: Forekomst av klinisk relevante interaksjoner (antall kvinner) fordelt på kategorier alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå .....	33
Tabell 8: Oversikt over klinisk relevante interaksjoner med høy alvorlighetsgrad .....	35
Tabell 9: Oversikt over klinisk relevante interaksjoner med moderat alvorlighetsgrad .....	36

## Figurer

Figur 1: Total omsetning av kosttilskudd i Norge i tidsperioden 1998-2011.. .....	2
Figur 2: Flytskjema over studiepopulasjonen .....	20
Figur 3: Venndiagram over naturmidler som er inkludert i masteroppgaven .....	24
Figur 4: Utvelgelse av potensielle og klinisk relevante interaksjoner .....	26





## Forkortelser

<b>ATC</b>	The Anatomical Therapeutic Chemical Classification system (Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem)
<b>ACE</b>	Angiotensin-converting enzyme (Angiotensin konverterende enzym)
<b>CAM/KAM</b>	Complementary and alternative medicine/Komplementær og alternativ medisin
<b>CYP</b>	Cytokrom 450
<b>Excel</b>	Microsoft Excel 2011
<b>GLA</b>	Gammalinolensyre
<b>HbA1C</b>	Langtidsblodsukker (glykolysert hemoglobin A1C)
<b>HCT</b>	Hydroklortiazid
<b>INR</b>	International Normalized Ratio (Internasjonal standardisert skala)
<b>ISM</b>	Institutt for samfunnsmedisin
<b>MAOI</b>	Monoamine Oxidase Inhibitor (Monoaminoksidasehemmere)
<b>NAFKAM</b>	Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin
<b>NMCD</b>	Natural Medicines Comprehensive Database
<b>NSAIDs</b>	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Ikke steroide anti inflammatoriske legemidler)
<b>OTC</b>	Over the counter (reseptfrie legemidler)
<b>P-piller</b>	Prevensjonspiller
<b>PAF</b>	Platelet activating factor (blodplate aktiverende faktor)
<b>REK</b>	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
<b>RELIS</b>	Regionale legemiddelinformasjonsentre
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences.
<b>SSB</b>	Statistisk sentralbyrå
<b>SSRI</b>	Selektive serotoninreopptakshemmere



## Begrepsavklaringer og definisjoner

### **Alternativ behandling/Komplementær behandling (KAM/CAM)**

Lov om alternativ behandling definerer alternativ behandling på følgende måte; ”Med alternativ behandling menes helserelatert behandling som utøves utenfor helse- og omsorgstjenesten, og som ikke utøves av autorisert helsepersonell. Behandling som utøves i helse- og omsorgstjenesten eller av autorisert helsepersonell, omfattes likevel av begrepet alternativ behandling når det brukes metoder som i all vesentlighet anvendes utenfor helse- og omsorgstjenesten” (1). Dette vil si at en behandling som i hovedsak gis utenfor helsevesenet regnes som alternativ, uansett hvem som gir behandlingen. For eksempel gis det akupunktur hos en lege vil dette også regnes som alternativ behandling (2).

### **Legemidler**

”Med legemidler forstås stoffer, droger eller preparater som er bestemt til eller utgis for å brukes til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr, eller til ved innvortes eller utvortes bruk å påvise sykdom.” (3) Legemidler omfatter produkter til mennesker eller dyr som kan brukes til å forebygge/behandle sykdom, eller at det er påstått at det virker på den måten. Dette vil si at et produkt som ikke har noen fysiologisk effekt kan klassifiseres som legemiddel dersom det har medisinske påstander. Begrepet legemidler omfatter også homøopatiske legemidler, plantebaserte legemidler og naturlegemidler (4).

### **Reseptfrihet – OTC (over the counter)**

OTC-legemidler er legemidler som kan leveres uten resept (5), disse kan kjøpes reseptfritt på apotek. Et mindre utvalg kan også kjøpes i dagligvarehandel, dette inkluderer også naturlegemidler og platebaserte legemidler.

## **Plantebaserte legemidler**

Disse legemidlene har ett eller flere virkestoffer som består av plantemateriale (4). De deles inn i plantebaserte legemidler med veletablert bruk og tradisjonelle plantebaserte legemidler. Plantebaserte legemidler med veletablert bruk må ha dokumentert minst 10 års veletablert medisinsk bruk ved den aktuelle indikasjon innen EØS-området. Produsenten må kunne vise til publiserte kliniske studier som dokumenterer effekt ved den aktuelle indikasjonen. Disse preparatene kan være reseptfrie og reseptpliktige (4, 6). Eksempler på veletablerte plantebaserte legemidler er Hypericum STADA® (johannesurt) og Valerina Forte® (valerianarot) (7). De tradisjonelle plantebaserte legemidlene må vise til sikker bruk i minst 30 år, inkludert minst 15 år i EØS-området. Det må finnes publisert litteratur som dokumenterer at det på grunnlag av langtidsbruk kan antas at legemidlet har effekt. Disse produktene er bestandig reseptfrie (4, 6). Eksempler på tradisjonelle plantebaserte legemidler er Bio-biloba® (ginkgo biloba) og Agnus castus STADA® (agnocastofrukt) (7)

## **Naturlegemidler**

*”Naturlegemidler er en type legemidler hvor virkestoffet eller virkestoffene har et naturlig utspring. Virkestoffene utgjør en plantedel, dyredel, bakteriekultur, et mineral, salt eller en saltløsning som ikke omfattes av definisjonen av plantebasert legemiddel. Naturlegemidler er godkjent og merket med «Naturlegemiddel godkjent av Statens legemiddelverk». Det finnes per i dag ingen slike naturlegemidler på markedet i Norge.”* (4). Ved bruk av naturlegemidler skal bruksområdet være egnet til egenomsorg. Naturlegemidler er alltid reseptfrie og de kan selges utenom apotek og ved postordre (8).

## **Kosttilskudd**

*”Kosttilskudd er næringsmidler som er beregnet til å supplere kosten og er konsentrerte kilder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt, alene eller i kombinasjon og omsettes i ferdigpakket og dosert form beregnet til å inntas i små oppmålte mengder; som for eksempel kapsler, pastiller, tablett, piller, pulverposer, ampuller, dråpeflasker og lignende former for væsker og pulver”* (9). Tilsyn av kosttilskudd er underlagt mattilsynet (10). I denne masteroppgaven blir kosttilskudd definert som det kosttilskuddproduktet kvinnene i studiepopulasjonen oppgir at de bruker. Dette

inkluderer plantebaserte legemidler, fiskeolje/tran/omega-3, vitaminer, mineraler, urter, helsekostprodukter og andre naturprodukter.

### **Naturmiddel**

Dette er naturprodukter som ikke er klassifisert som legemiddel eller naturlegemiddel/plantebasert legemiddel (11). Et naturmiddel regnes vanligvis heller ikke som et rent kosttilskudd, selv om det er definert som kosttilskudd i følge Kosttilskuddforskriften (se definisjon på kosttilskudd; ”andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt”). Eksempel på naturmiddel er urtemidler som ginseng, hvitløkskapsler og rød solhatt. Naturmidler er definert som mat, og tilsyn med disse er underlagt Mattilsynet (11). I denne masteroppgaven blir begrepet naturmidler brukt om innholdsstoffet i kosttilskuddene kvinnene oppgir at de bruker, dette kan da inkludere fiskeolje/tran/omega-3, soya, nattlysolje, Q10 og alle typer urter (hvitløk osv.), men ikke vitaminer og mineraler.

### **Helsekost**

Betegnelsen kan brukes på flere måter. Den brukes om en gruppe varer, et spesielt kostregime eller et helsemessig riktig kosthold. Ordet brukes om varer som helsekostbransjen distribuerer som for eksempel tørrvarer, slankemidler, kosttilskudd, vitamin og mineralpreparater (12).





# Sammendrag

## Bakgrunn

Bruk av alternativ behandling er høy i Norge og resten av verden. I Norge ser man en økning på over 50 % over en ti-års periode. Flere studier har vist at det er flere kvinner enn menn som bruker kosttilskudd. Det er samtidig mange som bruker kosttilskudd og legemidler sammen, og vi vet at kosttilskudd kan interagere med legemidler på samme måte som legemiddel-legemiddel interaksjoner. Det er gjort få prevalensstudier på kosttilskudd/naturmiddel interaksjoner i den generelle befolkningen og det er interessant å se om dette er et potensielt helseproblem blant middelaldrende kvinner.

## Formål

Formålet med oppgaven er å beskrive potensialet for og prevalensen av klinisk relevante interaksjoner mellom naturmidler og legemidler blant middelaldrende kvinner i Norge.

## Materiale og metode

Datagrunnlaget er Kvinner og kreft-studien, en kohortestudie som omfatter spørreskjemadata fra omtrent 172 000 kvinner i alderen 30-70 år. Denne masteroppgaven utgjør et mindre tverrsnitt innenfor kohorten (n=3970). Studiedeltakerne har besvart et to-siders spørreskjema som blant annet inkluderer spørsmål om bruk av legemidler og kosttilskudd. Med utgangspunkt i 19 naturmidler med antatt interaksjonspotensiale ble potensielle interaksjoner detektert i populasjonen. Et utvalg av interaksjonene ble definert som klinisk relevante basert på klassifikasjonssystemet for interaksjoner i Natural Medicinal Comprehensive Database (NMCD).

## Resultater

Av 3970 var det 65 % som brukte minst ett legemiddel og 71 % som brukte minst ett kosttilskudd. Det var 47 % av kvinnene som sambrukte kosttilskudd og legemidler. De hyppigst brukte naturmidlene var omega-3, soya, nattlysolje og rosenrot. Det ble detektert 804

tilfeller av potensielle interaksjoner. Av disse var 158 tilfeller klinisk relevante. De 158 tilfellene av klinisk relevante interaksjonen var fordelt på 117 kvinner. Dette gir en prevalens på 2,9 % av klinisk relevante interaksjoner i studiepopulasjonen. Det var 49 % av de klinisk relevante interaksjonene som hadde godt dokumenterte interaksjoner, med de to høyeste dokumentasjonsnivåene i NMCD. Det var 63 % av de klinisk relevante interaksjonene som hadde en høy alvorlighetsgrad mens de resterende hadde en moderat alvorlighetsgrad. Det var 62 % av de klinisk relevante interaksjonene som ikke var forventet på forhånd.

## **Konklusjon**

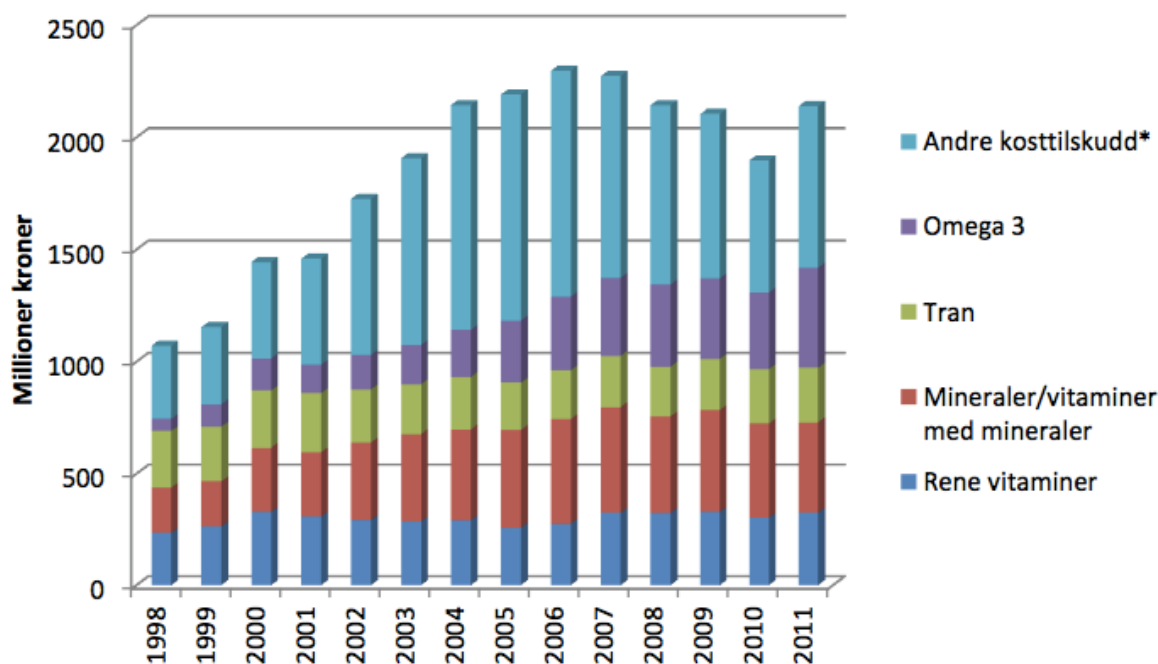
Omtrent halvparten av middelaldrende kvinner i Norge sambruker kosttilskudd og legemidler. Prevalensen av klinisk relevante interaksjoner blant middelaldrende kvinner i Norge er 2,9 %. Interaksjonene detektert i studiepopulasjonen hadde varierende alvorlighetsgrad og dokumentasjon. Flertallet av de klinisk relevante interaksjonene hadde dårlig dokumentasjon, og de fleste tilfellene av klinisk relevante interaksjoner var ikke forventet på forhånd. Det trengs mer forskning på naturmiddel-legemiddel-interaksjoner, både kliniske studier og prevalensstudier, og helsepersonell bør gjøre seg kjent med denne interaksjonsproblematikken.

# 1 Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn

Det er kjent at bruken av alternativ behandling rundt om i verden er høy (13-15), dette gjelder også i Norge. En studie fra 2005 viste at 34 % av innbyggerne i Norge, 49 % av innbyggerne i Stockholm-regionen og 45 % av innbyggerne i Danmark hadde en eller annen gang benyttet seg av komplementær og alternativ medisin (KAM) (15). I følge en artikkel fra 2010 fra Statistisk sentralbyrå (SSB) har andelen av den norske voksne befolkningen som har benyttet alternativ behandling økt med godt over 50 % over en ti-årsperiode (16). I 2014 ble en rapport fra Nasjonalt forskningssenter innenfor komplementær og alternativ behandling (NAFKAM) lagt fram om bruken av alternativ behandling i Norge. Undersøkelsen ble gjort som et telefonintervju av 1001 personer i alderen 15 år og oppover. Et av hovedtrekkene fra undersøkelsen var at ca. en tredjedel av befolkningen rapporterte å ha mottatt alternativ behandling i løpet av året, enten gitt av behandler utenfor helsevesenet eller innenfor helsevesenet (17). NAFKAM har også gjort en lignende undersøkelse i 2012 (18). Tallene fra 2014 viste en generell nedgang fra sammenlignbare tall i 2012. NAFKAM forklarer den generelle nedgangen med at det kan være en økt oppmerksomhet rundt alternativ behandling i samfunnsdebatten (17). Selv om det kanskje er en generell nedgang, er det fortsatt høye tall, og videre forskning og økt oppmerksomhet rundt alternativ behandling er fortsatt viktig.

Ser man kun på bruk av kosttilskudd opplyste 70 % av deltagerne i NAFKAM-rapporten at de brukte kosttilskudd i egenbehandling eller for å styrke helsen, og 11 % opplyste at de hadde brukt urtemedisin, naturmidler eller naturlegemidler som ledd i egenbehandling (17). I USA ble det gjort en undersøkelse på bruk av KAM blant barn og voksne; 17,7 % svarte at de brukte naturmidler (ikke vitamin, ikke mineral naturprodukter), dette var den største KAM-behandlingen i undersøkelsen (14). En rapport fra mattilsynet i 2013 refererer estimat på den norske totalomsetningen av kosttilskudd i 2011. Rapporten viser at det har vært en generell økning av kosttilskudd generelt, og at andelen ”andre kosttilskudd” er høy (se figur 1) (19).



Figur 1: Total omsetning av kosttilskudd i Norge i tidsperioden 1998-2011.

Figuren er hentet fra rapporten: Kosttilskudd en tilstandsbeskrivelse, Mattilsynet 2013. Figuren bygger på data fra analyser som er gjort av GfK Norge AS utført for Bransjerådet for naturmidler.

\* Andre kosttilskudd til og med 2006 omfatter også slankemidler.

Det er kjent at kvinner bruker mer KAM og/eller kosttilskudd enn menn (20-23). Det var 75 % av kvinnene som hadde brukt kosttilskudd i rapporten til NAFKAM, mens det var 65 % av mennene som hadde brukt kosttilskudd. Det var 14 % av kvinnene og 8 % av mennene som hadde brukt naturmidler og urter (17). Dette viser at det er en stor andel av befolkningen som bruker kosttilskudd, og kvinner er de som bruker mest kosttilskudd og andre alternative behandlingsformer. Flere undersøkelser viser at de som bruker mest KAM er kvinner, middelaldrende og har høy utdanning (15, 23). En masteroppgave fra Institutt for Farmasi, Tromsø, viste at det var en sammenheng mellom kosttilskuddbruk og sosiøkonomisk status. De som brukte kosttilskudd hadde en lengere utdanning og høyere inntekt enn ikke-brukerne (24).

## 1.2 Interaksjoner

Ved bruk av flere legemidler sammen kan interaksjoner oppstå. Interaksjoner oppstår når et legemiddel endrer effekten av et annet legemiddel (25). Interaksjoner deles inn i farmakokinetiske og farmakodynamiske, dette ut ifra hvordan legemiddeleffekten blir påvirket. Farmakokinetiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel forandrer absorpsjonen, proteinbindingen, distribusjonen, metabolismen eller ekskresjonen til et annet legemiddel slik at konsentrasjonen av legemidlet endres i kroppen. Farmakodynamiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel blir påvirket av et annet legemiddel på virkestedet uten at legemidlets konsentrasjon endres, dette kan skje enten direkte eller indirekte (25). Cytokrom P450 (CYP) enzymer er kroppens viktigste redskap i legemiddelmetabolismen, disse enzymene er en viktig del av de farmakokinetiske interaksjoner (26). Disse enzymene er involvert i metabolismen til mer enn 50 % av alle legemidlene. Enzymene er delt inn i ulike grupper ut i fra gensekvensen mellom de ulike CYP-genene. Det er i dag beskrevet ca. 60 ulike CYP-enzymene hos mennesker. Noen av CYP-enzymene har fysiologiske funksjoner, mens andre har en beskyttende funksjon ved å omdanne fremmedstoffer til mindre biologisk aktive metabolitter. Enzymene CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP1A2 er spesielt viktige for omsetningen av mange legemidler (26).

Interaksjoner kan utnyttes terapeutisk (25). Dette gjøres for eksempel når man ønsker å gjøre behandlingen så effektiv som mulig og redusere risikoen for bivirkninger, men det man kanskje oftest ser er uønskede interaksjoner. Ofte rangerer man interaksjonene ut i fra alvorlighetsgraden til interaksjonen. Noen er absolutt kontraindiserte, det vil si at kombinasjonen ikke skal brukes sammen. Andre interaksjoner kan håndteres med ulike tiltak som justering av dosen og ekstra målinger av serumkonsentrasjon (25).

### 1.2.1 Interaksjoner mellom naturmidler/kosttilskudd og legemidler

Interaksjoner kan også oppstå ved bruk av naturmidler/kosttilskudd sammen med legemidler (27). Legemiddel-legemiddel interaksjoner oppdages gjerne ved hjelp av etablerte systemer, blant annet programvarer, som fanger opp disse. Reseptpliktige legemidler blir forskrevet fra

legen som vurderer uheldige kombinasjoner, og deretter registreres de i et datasystem som varsler om potensielle interaksjoner (28). Interaksjonene kan også bli oppdaget på apoteket via datasystem og kontroller. Når det kommer til naturmiddel/kosttilskudd-legemiddel interaksjoner er det vanskeligere å oppdage disse, dette kommer av mange ulike årsaker.

En av årsakene til at naturmiddel/kosttilskudd-legemiddel interaksjoner kan være vanskelig å fange opp er brukeren og legens syn på naturmidler og kosttilskudd. Mange tenker at det som er naturlig er ufarlig. En liten studie (n=381) gjort av Djuv et al. på et legesenter på Vestlandet viste at tre av fire ikke informerte om urtebruk til helsepersonell (22). I en kvalitativ studie fra England hvor 18 kvinner ble intervjuet svarte kvinnene på spørsmål om blant annet hvorfor de brukte urtemedisin og hva de fortalte legen om bruken (29). Av de 18 kvinnene var det 15 som ikke informerte fastlegen sin om urtemedisinen når de fikk forskrevet legemidler fra legen, hovedgrunnen var at legen ikke spurte. En annen årsak til at de ikke informerte legen var at de ikke trodde det var farlig å ta urter samtidig som foreskrevet medisin, spesielt om de ikke ble brukt for samme problem (29). En studie gjort av Sood et. al viste at det kun var 26 % av bruken av kosttilskudd som var dokumentert i journalen til pasientene som deltok i studien (21). I en annen studie gjort på to sykehus i Israel fortalte kun 41 % av pasientene at fastlegen var klar over urte- og kosttilskuddbruken. Den hyppigste årsaken til at fastlegen ikke var klar over bruken, var at pasientene mente at urte- og kosttilskuddbruken ikke var viktig (30). En til studie gjort i Israel så på om personer som brukte naturmidler var klar over de farlige bivirkningene og om de rapporterte det til fastlegen. I denne studien svarte over halvparten av deltagerne at de mente at naturmidler ikke førte til bivirkninger siden de var naturlige. Studien viste også at 70 % mente at KAM behandling og naturmidler burde bli rapportert til fastlegen, men det var kun 55 % som rapporterte om bruk av KAM/naturmidler (31). Disse studiene oppsummerer at personer generelt bruker naturmidler/kosttilskudd fordi de anses som trygge på grunn av det naturlige opphavet, og det er en underrapportering om bruk av naturmidler fra befolkningen/pasienter til helsepersonell. Ved underrapportering om bruk av naturmidler/kosttilskudd, vil ikke legen, farmasøyten eller annet helsepersonell kunne detektere eventuelle uheldige kombinasjoner.

En annen årsak til at det er vanskelig å detektere interaksjoner mellom naturmidler og legemidler er variasjonen av innholdet i naturmidlene. Naturmidler inneholder som sagt



bestanddeler fra naturen. Ofte inneholder de en kompleks kombinasjon av substanser og det er godt dokumentert at konsentrasjoner fra plantebestanddeler kan variere avhengig av voksestedets miljø og klima, innhøsting, tørking, lagring, transport, metoder for ekstraksjon og genetiske faktorer (32, 33). Substansen som er ansvarlig for den terapeutiske effekten er ofte ukjent eller kun delvis kjent (32). Begrunnelsen for naturmiddel-legemiddel interaksjoner kan derfor være vanskelig å finne, nettopp på grunn av denne usikkerheten rundt bestanddelene og substansene i naturmidlene. Vi vet kanskje ikke hva som fører til naturmidlets effekt, bivirkninger og interaksjoner. At potensielle interaksjoner mellom naturmidler og legemidler finnes har vært kjent en god stund, og har også blitt analysert omfattende. Dessverre er naturmidler mangelfullt undersøkt når det gjelder effekt, bivirkninger og interaksjoner. Naturmidler har heller ikke de samme kravene som legemidler når det kommer til dokumentasjon av sikkerhet, effekt, innhold og standardisering (10, 34).

### **1.2.2 Forekomst av naturmiddel-legemiddel interaksjoner i befolkningen**

Det er gjort noen studier som har sett på bruk av naturmidler/kosttilskudd og legemidler sammen, og prevalensen av potensielle interaksjoner mellom naturmidler/kosttilskudd og legemidler i befolkningen. Hvordan studien definerer kosttilskudd varierer. Noen bruker begrepet kosttilskudd, andre urter mens noen bruker naturmidler. Studien gjort av Djuv et. at hvor gjennomsnittsalderen var 54,1 år viste at 45 % av de som brukte reseptbelagte legemidler (n=381), brukte urter samtidig (22). En studie fra USA hvor de så på bruk av forskrevet legemidler, OTC-legemidler og kosttilskudd, kom de fram til at mer enn halvparten av populasjonen fra 57 til 85 år brukte mer enn fem medisiner totalt fra de tre ulike kategoriene. Av de spurte tok 52 % kosttilskudd sammen med reseptbelagte legemidler (20). En annen studie fra USA viste at 21 % av studiepopulasjonen brukte legemidler sammen med ikke-vitamin kosttilskudd i løpet av en ettårsperiode (35). En studie gjort på peri- og postmenopausale kvinner i USA, hvor gjennomsnittsalderen var 50 år brukte 60 % naturmidler sammen med OTC-legemidler. Studien viste at deltagerne som brukte reseptbelagte medisiner hadde større sannsynlighet for å bruke naturmidler, enn de som ikke brukte reseptbelagte medisiner (36). Disse studiene viser at det er mange som bruker kombinasjonen av naturmiddel/kosttilskudd sammen med legemidler, dette kan føre til interaksjoner.

En studie gjort i perioden 1994-1999 i USA på en populasjon (n=5052) i alderen 65-102 viste en generell økning i bruk av KAM i løpet av studieperioden (37). KAM ble definert som produkter som naturmidler eller ikke-naturlige kosttilskudd (for eksempel glukosamin, hvitløk), vitaminer og mineraler ble ekskludert. Kombinasjonen av bruk av KAM og legemidler økte også i løpet av disse årene (fra 6 % i 1994 til 14,4 % i 1999). Det var totalt 393 detekterte interaksjoner i studiepopulasjonen, og av studiedeltagerne var det 5,8 % som tok kombinasjoner av KAM og legemidler som hadde en signifikant økt risiko for uheldige interaksjoner (37). En annen studie utført via spørreundersøkelse på 1818 personer i USA så også på potensielle interaksjoner mellom kosttilskudd (ikke vitaminer og mineraler) og reseptpliktige legemidler (21). I denne studien gikk de gjennom journalene til pasientene for å finne ut hvilke legemidler de gikk på, og deltagerne svarte på et spørreskjema om bruk av kosttilskudd. Eventuelle potensielle interaksjoner ble funnet ved søk i blant annet Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD). Av de 1818 spurte var det 1795 responderende. Av de 1795 hadde 710 (39,5 %) brukt kosttilskudd. I denne undersøkelsen viste det seg også at kvinner brukte mer kosttilskudd enn menn. Totalt ble 369 potensielle interaksjoner oppdaget blant 236 pasienter. 107 av disse hadde potensielt klinisk signifikans og prevalensen av potensielle klinisk signifikante interaksjoner i studiepopulasjonen var 6 % (21). En studie gjort av Peklar et al. fra 2014 så på bruk av legemidler og kosttilskudd i en studiepopulasjon som var 50 år og eldre. I denne studiepopulasjonen la de vekt på de alvorlige interaksjonene, her så de at det totalt var 4,1 % av deltagerne som hadde minst en potensiell interaksjon uansett alvorlighetsgrad, mens det var 0,7 % av studiepopulasjonen som var utsatt for potensielt alvorlige legemiddel-kosttilskudd interaksjoner (38). En annen studie gjort av Peng et al. viste at selv om 45 % av studiepopulasjonen var utsatt for potensielle interaksjoner mellom kosttilskudd og legemidler, var det kun 6 % som var utsatt for potensielt alvorlige interaksjoner (39). Peng et al. konkluderte med at de fleste interaksjonene ikke var alvorlige, men helsepersonell måtte fortsatt være på vakt over potensielle interaksjoner. I Norge finnes det få studier gjort på bruk av kosttilskudd og legemidler og potensielle interaksjoner. De studiene som finnes er gjort på spesielle pasientgrupper, som kreftpasienter og gravide (40-42). Dette gjør at det er vanskelig å se omfanget og alvorligheten av potensielle interaksjoner mellom kosttilskudd/naturmidler og legemidler i den norske befolkningen.

Som nevnt tidligere er det kvinner som bruker alternativ behandling mest, derfor er det interessant å se på data i fra Kvinner og kreft-studien. Kvinner og kreft-studien er en kohortstudie som inkluderer kvinner i alderen 30-70 år i fra 1991 og framover (43). Hovedfokuset til studien er sammenhengen mellom kvinners livsstil og risiko for kreft. Kvinnene har også svart på spørsmål om bruk av blant annet kosttilskudd og legemiddelbruk, og studien gir dermed et godt utgangspunkt for å se på frekvens av interaksjoner mellom kosttilskudd/naturmidler og legemidler i en stor populasjon.

### 1.3 Klassifisering av interaksjoner

Som nevnt tidligere deles interaksjoner ofte inn etter alvorlighetsgrad. Disse kategoriene kan eksempelvis være ”bør unngås”, ”forhåndsregler bør tas” og ”ingen tiltak er nødvendig” (44). Disse kategoriene ser vi til en viss grad NMCD. NMCD er en database hvor det meste av tilgjengelig informasjon om kosttilskudd er samlet. Her kan man blant annet gjøre et interaksjonssøk. Databasen har registrert over 1600 potensielle interaksjoner mellom kosttilskudd og legemidler (45). For å kunne vurdere om en interaksjon er klinisk relevant og hvilken alvorlighetsgrad den har, har de laget ulike kriterier (45). Tabell 1 forklarer hvordan NMCD vurderer interaksjonene. Kolonnene viser sannsynligheten for at interaksjonen skal oppstå, mens radene viser alvorlighetsgraden av interaksjonen.

Tabell 1: Trafiklystabel for interaksjoner

	Sannsynlighet			
Alvorlighetsgrad	Stor sannsynlighet	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig
Høy				
Moderat				
Mild				
Ikke-signifikant				

Tabellen er hentet fra NMCD og viser hvordan de vurderer de ulike interaksjonene, hvor rød er alvorlige interaksjoner mens grønne er mindre alvorlige interaksjoner.

## Fargekodene

**Alvorlig:** Kombinasjonen er kontraindisert og skal ikke kombineres. Utfallet kan være alvorlig.

**Moderat:** Kombinasjonen skal brukes med forsiktighet, eller unngås. En mulig interaksjon kan oppstå.

**Mindre alvorlig:** Det kan være en risiko for interaksjon, men kombinasjonen er trygg å bruke, så lenge pasient er klar over eventuelle tegn på en potensiell interaksjon.

## Sannsynlighet for forekomst av interaksjoner

**Stor sannsynlighet:** Klinisk forskning indikerer at interaksjonen kan oppstå hos de fleste pasienter.

**Sannsynlig:** Klinisk forskning eller farmakokinetiske studier hos mennesker indikerer at interaksjonen kan oppstå hos en signifikant del av pasientene.

**Mulig:** Klinisk forskning, farmakokinetisk data ved mennesker eller dyr, eller in-vitro studier indikerer at det kan oppstå interaksjoner hos noen pasienter.

**Usannsynlig:** Klinisk forskning, farmakokinetisk data ved mennesker eller dyr, eller in-vitro forskning indikerer at interaksjonen kan oppstå, men den oppstår ikke hos mange pasienter.

NMCD rangerer også ”grad av bevis”, altså dokumentasjonsnivået av blant annet effekt, sikkerhet og interaksjoner (46). Disse defineres fra A-D, se tabell 2.

Tabell 2: Dokumentasjonsnivå tabell fra NMCD

A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomiserte kontrollerte studier (RCT) av høy kvalitet</li> <li>• Meta-analyser av høy kvalitet</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikke-randomisert klinisk studie</li> <li>• Ikke kvantitativ systematisk review</li> <li>• RCT av lavere kvalitet</li> <li>• Klinisk kohorte-studie</li> <li>• Kasus-kontroll studie</li> <li>• Historisk kontroll</li> <li>• Epidemiologisk studie</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsensus</li> <li>• Ekspertuttalelse</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anekdotiske bevis</li> <li>• In-vitro eller dyrestudier</li> <li>• Basert på farmakologisk teori</li> </ul>

Med alle disse verktøyene som NMCD bruker, kan man vurdere hvor alvorlig, hvor godt dokumentert, hvor sannsynlig og derved hvor klinisk relevant en potensiell naturmiddel/kosttilskudd-legemiddel interaksjon er.

#### 1.4 Utvalgte naturmidler og interaksjoner med disse

Det finnes utallige naturmidler. Det finnes ingen detaljerte tall på hvilke naturmidler som er mest solgt i Norge, men det finnes tall på hvilke naturmidler som er populære i andre land, som for eksempel USA. I dette avsnittet blir utvalgte naturmidler presentert. Disse blir presentert på bakgrunn av litteraturgjennomgang og/eller på grunn av erfaringsmessig hyppig brukt. Naturmidler med høy bruksfrekvens fra datasettet som er brukt i forbindelse med masteroppgaven er også nevnt i dette avsnittet. Se kapittel 3.2.4 for utvelgelse av naturmidler til masteroppgaven.

##### **Tempel tre - *Ginkgo biloba***

Ginkgo biloba har mange bruksområder. Ginkgo biloba kan bli brukt for hukommelsestap, hodepine, tinnitus, vertigo, svimmelhet, konsentrasjonsvansker, humørforstyrelser og hørselstap (47). I Norge finnes det kun ett produkt godkjent av Statens Legemiddelverk som

inneholder ginkgo biloba. Indikasjonen for dette produktet er ”tradisjonelt brukt i folkemedisinen for å bedre blodsirkulasjonen ved for eksempel kalde hender og føtter” (48). Komponentene i ginkgo biloba virker som antioksidanter og øker terskelen for blodtap fra kapillærene (49). Det har vært rapportert at ginkgolid B, som er en av komponentene i ginkgo biloba, hemmer plateaggresjon. Mekanismen er ginkgolid Bs konkurrerende binding til membranreseptoren til blodplate aktiverende faktor (PAF), noe som fører til hemming av plateaggresjonen (32). Dette betyr at ginkgo biloba kan interagere med legemidler som er blodfortynnende og hemmer plateaggregering, som for eksempel warfarin, acetylsalisylsyre, klopidoogrel, NSAIDs osv. I følge et review av Chavez et al. er det flere kasusbeskrivelser hvor personer som brukte acetylsalisylsyre og ibuprofen opplevde blødninger etter å ha brukt ginkgo biloba (50). Ginkgo biloba kan interagere med flere typer CYP-enzymmer. Det er gjort studier både på CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 og CYP3A4, men mange av studiene viser motstridene effekt og noen av studiene er små (47, 51), og dermed er det vanskelig å trekke noen konklusjoner.

### **Ginseng – *Panax ginseng* og *Panax quinquefolius***

Det finnes to typer ginsengplanter som er mest brukt, dette er asiatisk ginseng (*panax ginseng*) og amerikansk ginseng (*panax quinquefolius*). Ginseng blir brukt mot mange helseplager, som for eksempel som prestasjonsfremmende, mot erektil dysfunksjon, kreftforebyggende, forbedret kognitivfunksjon, diabetes (33, 52, 53). På grunn av at amerikansk ginseng kan være blodsukkersenkende, kan amerikansk ginseng interagere med antidiabetika, og føre til hypoglykemi (53). Teoretisk kan amerikansk ginseng også interagere med immunsuppresiva, siden ginseng kan stimulere immunfunksjon. En alvorlig interaksjon med amerikansk ginseng er interaksjon med warfarin, hvor det er vist at amerikansk ginseng kan redusere effekten av warfarin (51, 53). Asiatisk ginseng kan interagere med antikoagulatina/platehemmere (27, 54). Studier gjort på mennesker viser at ginseng ikke hemmer plateaggregeringen, og kliniske studier viser at asiatisk ginseng ikke ga noen endring til farmakokinetikken og farmakodynamikken til warfarin (33, 54). Andre interaksjoner med asiatisk ginseng er interaksjoner med antidiabetika, hvor virkningen er det samme som ved amerikansk ginseng, interaksjoner med CYP2D6-substrater, østrogener, immunsuppresiva, insulin, monoaminoksidase-hemmere (MAOI) (54).



### **Gurkemeie – *curcuma longa***

Gurkemeie blir ofte brukt som krydder i mat, men det blir også brukt som et naturmiddel. Gurkemeie blir blant annet brukt ved mage- og tarmproblemer og ulike former for betennelser. Gurkemeie inneholder stoffet kurkumin. Det er dette stoffet som kan virke betennelsesdempende (55). Det har blitt rapportert at gurkemeie har platehemmende effekt, dette betyr teoretisk at gurkemeie kan interagere med antikoagulantia og platehemmere, og dermed øke risikoen for blødning. Dyreforsøk og kaserapporter har vist at kurkumin kan redusere blodsukkeret og langtidsblodsukkeret (HbA1C). Dette betyr i teorien at gurkemeie i kombinasjon med antidiabetika kan føre til en potensiell hypoglykemi (56). Kliniske studier har vist at kurkumin kan øke konsentrasjonen av sulfasalazin (antiinflammatorisk middel), og dette kan føre til en økt effekt og større risiko for bivirkninger av sulfasalazin (56).

### **Hvitløk – *allium sativum***

Hvitløk inneholder blant annet stoffene alliin og allinase. Når disse stoffene knuses, vil det bli produsert allicin. Det er dette stoffet som regnes som det mest aktive stoffet i hvitløk og som står for den mulige effekten av hvitløk ved enkelte tilstander (57). Hvitløk blir brukt for blant annet hypertensjon, hyperlipidemi, koronarhjertesykdom, aterosklerose, hjerteinfarkt, menstruelle forstyrrelser og soppinfeksjoner (58). I Norge er det også vanlig å bruke hvitløk mot forkjølelse (57). Hvitløk har en viss platehemmende effekt og kan øke protrombin tiden (58). Dette gjør at hvitløk teoretisk kan øke effekten av blodfortynnende legemidler og platehemmende legemidler, altså en farmakodynamisk interaksjon. Dette kan føre til økt risiko for blødninger. I følge et review som omhandler urte-legemiddel interaksjoner, er det rapportert flere kaserapporter hvor pasienter opplever spontane blødninger under og etter operasjoner. Dette kan ha vært knyttet opp mot inntak av hvitløk (50). På grunn av den milde blodtrykksenkende effekten hvitløk muligens har, kan kombinasjonen av hvitløkspreparater og antihypertensiva teoretisk føre til hypotensjon (58). Det er motstridende studier når det kommer til hvitløks påvirkning av CYP-enzymmer. Reviewet gjort av Shi et al. viste at det kun er CYP1E1 som blir påvirket av hvitløk, mens det er motstridende studier på blant annet CYP3A4 (51). NMCD beskriver både interaksjoner med CYP3A4-substrater og CYP1A2-substrater (58).

### **Ingefær – *Zingiber officinale***

Ingefær er mest kjent for bruk mot kvalme og andre mage og tarmproblemer (59). Ingefær kan interagere med platehemmere og antikoagulantia, dette fordi det tenkes at ingefær hemmer tromboksen syntase og dermed reduserer plateaggregering. Dette fører til en økt risiko for blødning (60). I følge reviewer av Alissa og Izzo er det ingen kliniske studier som er gjort for å se om ingefær påvirker platehemmere og antikoagulantia (33, 61).

### **Johannesurt – *Hypericum perforatum***

Johannesurt blir brukt for depresjon, angst, humørsvingninger i forbindelse med menopause, ADHD og mange andre sykdommer (62). Johannesurt er et av naturmidlene som er mest involvert i urte-legemiddel interaksjoner (61), og det er gjort mange kliniske studier på interaksjoner mellom johanneurt og legemidler (63). I følge et review induserer johannesurt p-glykoprotein, CYP3A4, CYP2E1 og CYP2C19, mens det ikke er vist noen effekt på CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 (61). Eksempler på legemidler som kan få nedsatt effekt er prevensjonspiller (p-piller), digoxin, omeprazol, simvastatin, warfarin, noen antiepileptika og noen kjemoterapeutiske legemidler (62). Dette er kun noen få eksempler på legemidler som kan bli påvirket på grunn av induksjonen av CYP3A4 og p-glykoprotein. Det har også vært rapportert om økte serotonerge effekter hos pasienter som tar johannesurt i kombinasjon med legemidler som påvirker den serotonerge effekten, dette er et eksempel på en farmakodynamisk interaksjon som kan oppstå (32). Johannesurt i kombinasjon med for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), triptaner, MAOI, paroksetin og tramadol kan føre til økte serotonerge effekter (62).

### **Kanel – *Cinnamomum ceylanicum***

Når det kommer til bruk av kanel som et naturmiddel blir det brukt for blant annet diabetes type 2, flatulens, muskel- og gastrointestinalespaser, kvalmestillende, diare, infeksjoner og forkjølelse (64). Kanel inneholder kumarin, som i store mengder kan være levertoksiske. Derfor kan kanel i teorien interagere med levertoksiske legemidler og føre til en økt risiko for leverskader (64). Siden kanel blir brukt for å senke blodsukkeret, kan dette føre til tilleggseffekt hos personer som bruker antidiabetika. Dette kan eventuelt føre til hypoglykemi og dosejustering kan være nødvendig (64).

### **Linfrø – *Linum usitatissimum***

Linfrø som naturmiddel blir brukt ved blant annet forstoppelse, osteoartritt, revmatoid artritt, ulike krefttyper, angst, diabetes, kardiovaskulære sykdommer (65). Dette er kun få av mange bruksområder for linfrø. Linfrø kan redusere plateaggregeringen, og dermed kan linfrø i teorien føre til en økt risiko for blødning i kombinasjon med antikoagulantia/platehemmere (65). Noen studier viser at linfrø kan redusere det diastoliske blodtrykket. Dette kan i teorien føre til hypotensjon i kombinasjon med antihypertensiva (65).

### **Nattlysolje - *Oenotherae biennis oleum***

Nattlysolje er mest brukt ved kroniske betennelser (atopisk eksem og leddgikt), men det brukes også ved forskjellige kvinneplager som smerter i brystene, overgangsplager og premenstruelle symptomer (66). Som mange andre naturmidler kan nattlysolje interagere med antikoagulantia og platehemmere. Nattlysolje inneholder gammalinolensyre (GLA), som kan ha antikoagulerende effekter. Nattlysolje i kombinasjon med antikoagulantia og platehemmere kan derfor i teorien føre til økt risiko for blødning (67).

### **Omega-3**

Tran eller fiskeolje er en kilde til omega-3 og vitamin A, D og E i kosten (68). Omega-3 fettsyrer skal ha en effekt knyttet til forebygging av hjerte og karsykdommer og revmatoid artritt (69). Siden høye doser fiskeolje kan ha platehemmende effekt, kan fiskeolje øke risikoen for blødning ved bruk av antikoagulantia og platehemmende legemidler. I følge NMCD har noen studier vist at å ta opptil 1-2 gram fiskeolje har påvirket INR (internasjonal standardisert skala), mens andre studier har vist at å ta 3-6 gram fiskeolje daglig har ingen effekt på INR (70). NMCD beskriver denne interaksjonen som mindre alvorlig, og sannsynligheten for at den oppstår er usannsynlig. Fiskeolje kan også senke blodtrykket, og dermed kan kombinasjonen av fiskeolje sammen med antihypertensiva føre til hypotensjon (70).

## **Q-10 – Koenzym Q-10**

Q-10 er et koenzym som produseres i kroppen og er nødvendig for flere av kroppens prosesser. Q-10 har en positiv effekt på en rekke helsetilstander, i tillegg til å ha dokumentert effekt mot Q-10 mangel (71). Q-10 kan ha en antihypertensiv effekt, derfor kan Q10 i teorien i kombinasjon med antihypertensiva føre til hypotensjon. Q-10 er kjemisk ganske lik menaquinon (vitamin K) og kan dermed ha vitamin K lignende effekter. Dermed kan Q10 ha koagulerende effekter, og interagere med warfarin (72).

## **Rosenrot - *Rhodiola rosea***

Rosenrot blir brukt for å øke energinivået, øke utholdenheten, og arbeidskapasiteten og for å hindre slapphet (73), generelt for en oppkvikkende effekt. Selv om dokumentasjonen på interaksjoner med rosenrot er begrenset, finnes det noen interaksjoner som teoretisk kan oppstå. Noen in-vitro forsøk og dyreforsøk har vist at ekstrakt fra rosenrot kan senke blodsukkeret, derfor kan kombinasjonen av rosenrot sammen med antidiabetika i teorien føre til nedsatt blodsukker og hypoglykemi. In-vitro og dyreforsøk har også vist at rosenrotekstrakt kan hemme angiotensin konverterende enzym (ACE) og dermed senke blodtrykket. Det kan derfor tenkes at kombinasjonen av rosenrot og antihypertensiva kan føre til hypotensjon (73). In-vitro forsøk har vist at rosenrot hemmer CYP3A4. Dette kan teoretisk føre til økt konsentrasjon av legemidlene som blir metabolisert av CYP3A4, og dermed økt risiko for bivirkninger i kombinasjon med rosenrot (73).

## **Solhatt – *Echinacea spp.***

Det finnes tre ulike arter solhatt som er kjemisk ulike; *echineacea purpurea* (rød solhatt), *E. angustifolia*. og *E. pallida* (61). Solhatt blir brukt for å behandle og forebygge forkjølelse og andre øvre luftveisinfeksjoner. Det kan også bli brukt som en immunstimulant for å bekjempe andre infeksjoner som urinveisinfeksjoner, soppinfeksjoner og herpes (74). Siden solhatt kan bli brukt som en immunstimulant, kan det teoretisk være en interaksjon med immunsupprimerende legemidler (74), derfor bør solhatt brukes med forsiktighet hos personer som bruker immunsupprimerende legemidler. Ser man på interaksjoner med legemidler som blir metabolisert av CYP-enzym, er det mange teorier. Et review som har tatt for seg studier med solhatt-interaksjoner oppsummerer hvilke interaksjoner som er funnet (75). Koffein, som

er et substrat av CYP1A2 fikk redusert clearance i kombinasjon med solhatt, mens i en annen studie var det ingen signifikant hemming av CYP1A2 i kombinasjon med solhatt (75). Derfor bør det utvises forsiktighet ved kombinasjonen av CYP1A2 substrater og solhatt.

## **Soya**

Som kosttilskudd blir soya brukt for blant annet hyperlipidemi, menopausale symptomer, å forebygge osteoporose og å forebygge kardiovaskulære sykdommer (76). Soya inneholder isoflavoner som er fytoøstrogener. Det er disse som kan etterligne selektive østrogen reseptor modulatorer (SERM) (76), og derfor er soya brukt av kvinner i overgangsalderen. Siden soya inneholder disse isoflavonene, kan soya teoretisk hemme effekten av østrogenbehandling i overgangsalderen. Det er også en bekymring at soya kan interagerer med tamoksifen på grunn av denne østrogeneffekten av soya-isoflavoner (76). Soya-baserte dietter kan redusere fastende glukose, og personer med type 2 diabetes som følger en soya-basert kost ser ut til å trenge mindre doser av sulfonylurea og metformin for å kontrollere blodsukkeret sammenlignet de som følger en annen diett (76). Dette viser at soya teoretisk kan føre til hypoglykemi ved bruk av orale-antidiabetika. Noen kliniske studier viser at ved inntak av soyaprotein kan det systoliske og diastoliske blodtrykket reduseres. Dette kan teoretisk føre til hypotensjon hos personer som bruker antihypertensiva. Soyamelk har også blitt rapportert å øke INR hos pasienter som bruker warfarin, men mekanismen er ikke kjent (76).

## **Tranebær – *Vaccinium oxycoccos***

Tranebær blir brukt for å forebygge og behandle urinveisinfeksjoner. Kasusrapporter har knyttet tranebærjus inntak til økt INR hos personer som bruker warfarin, noe som har ført til spontane blødninger. Noen studier har også vist en økning av INR ved bruk av tranebærkapsler, mens noen andre studier hvor deltakerne drakk tranebærjus ikke fant endring i INR. Dette viser at det er motstridende studier, og dermed trengs det flere studier rundt interaksjonen (61, 77).





## 2 Formål

Formålet med oppgaven er å beskrive potensialet for og prevalensen av klinisk relevante interaksjoner mellom naturmidler og legemidler blant middelaldrende kvinner fra Kvinner og kreft undersøkelsen.

Spørsmål som skal besvares:

Hvilke kliniske relevante interaksjoner detekteres blant middelaldrende kvinner?

Hva er prevalensen av slike interaksjoner i studiepopulasjonen?

Hvordan karakteriseres interaksjonene med tanke på alvorlighetsgrad og dokumentasjonsgrunnlag?

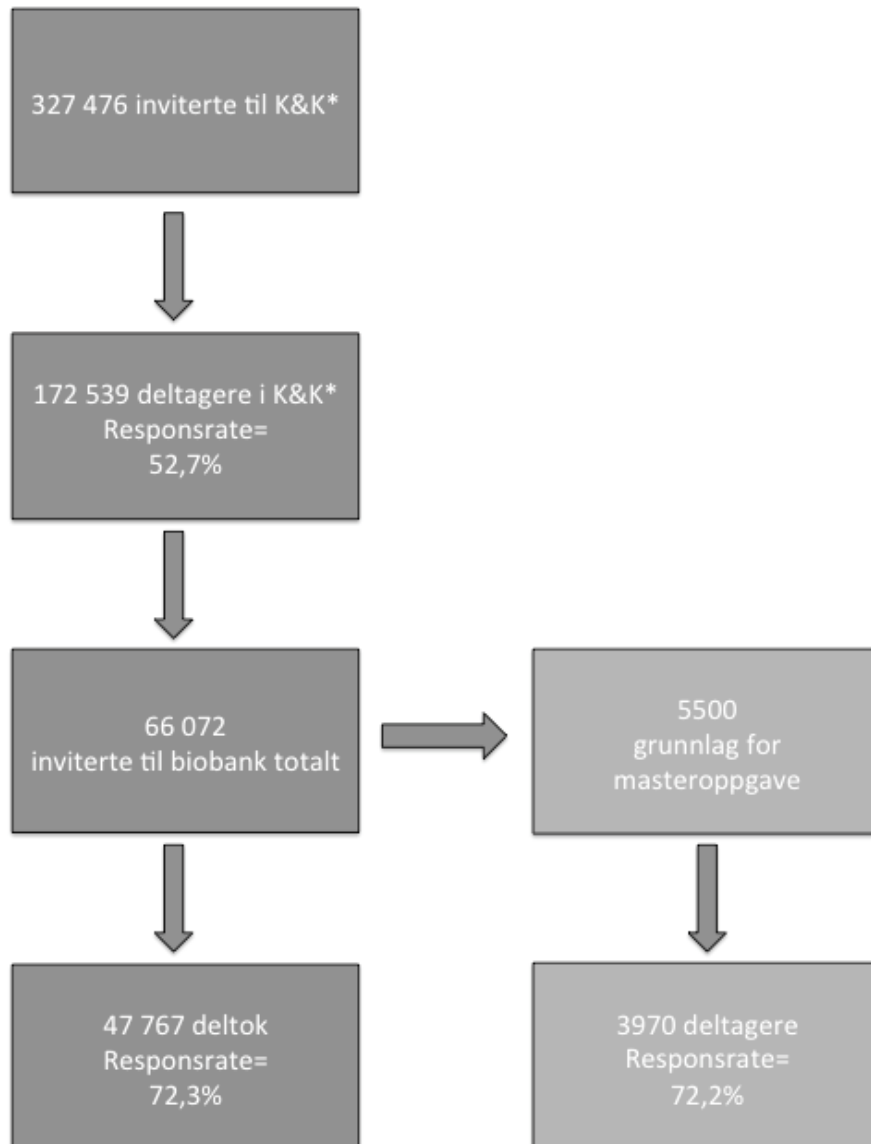


## 3 Materiale og metode

### 3.1 Materiale

Materialet som skal brukes til denne masteroppgaven er fra undersøkelsen Kvinner og kreft. Kvinner og kreft-studien er en kohortestudie som ble startet i 1991 ved Institutt for samfunnsmedisin (ISM) ved Universitetet i Tromsø (43). Siden 1991 har i overkant av 172 000 kvinner fra hele Norge i alderen 30-70 år fylt ut og returnert spørreskjema om helse og livsstil. Kvinnene som har deltatt kan ha svart på opptil tre ulike spørreskjema i løpet av perioden. Materialet har gitt anledning til å studere mange sider av kvinners levevilkår og sammenhengen med risiko med ulike helseproblemer. Bruk av p-piller, hormonbruk i overgangsalderen, kosthold, fiskekonsum, solvaner, sosioøkonomiske faktorer og så videre er blant eksponeringsfaktorene det er blitt spurt om i spørreskjemaene (43).

Av de 172 000 kvinnene har ca. 50 000 kvinner bidratt med blodprøver til studiens biobank. I forbindelse med blodprøvetakingen har kvinnene svart på et tosidert spørreskjema. Det er disse spørreskjemaene som ligger til grunn for data som blir brukt i denne masteroppgaven. Det var i perioden 2002-2006 blodprøveinnsamlingen ble gjennomført. De som fikk utdelt ordinært spørreskjema i denne perioden, fikk et ekstra spørsmål om de ønsket å delta med blodprøve i tillegg. De som svarte ja på dette, fikk tilsendt et tosidert spørreskjema og prøveutstyr. Kvinnene som deltok her var født fra 1943 til 1957, det vil si de var mellom 45 og 63 år. Blant de som deltok på blodprøveinnsamlingen, var det kvinner som kunne ha svart på opptil tre spørreskjema tidligere. I spørreskjemaene i forbindelse med blodprøvene har kvinnene svart detaljert på blant annet spørsmål om bruk av kosttilskudd og legemidler. Det er disse opplysningene som brukes i denne masteroppgaven.



Figur 2: Flytskjema over studiepopulasjonen  
\*K&K = Kvinner og kreft-studien

### 3.1.1 Datainnsamling

Av de ca. 50 000 tosidige spørreskjemaene forelå 3231 i elektronisk format før oppstart med masteroppgaven. Kvinnene er blitt invitert inn i puljer på 500 i hver pulje. De 3231 skjemaene som forelå i elektronisk format representerer ni puljer. I forbindelse med arbeidet med masteroppgaven ble spørreskjema fra ytterligere to puljer kodet og punchet ved hjelp av Microsoft Excel (Excel). Studiepopulasjonen for oppgaven omfattet dermed totalt 11 puljer med 3970 deltagere (se flytskjema i figur 2). Disse 11 puljene er tilfeldig utvalgt ut i fra alle

de tosidige spørreskjemaene. Informasjon fra de 11 puljene ble overført fra Excel til Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), hvor de to puljene som ble punchet og kodet i ettertid ble lagt sammen med de resterende ni puljene. Koding og punching ble gjort av to med gjensidig dobbelkontroll, for å kvalitetssikre opplysningene i den elektroniske fila.

## **3.2 Metode**

### **3.2.1 Studiedesign**

Kvinner og kreft er en kohortestudie, mens denne masteroppgaven utgjør et tverrsnitt innenfor kohorten. Tverrsnittdesignet gjør det mulig å kartlegge prevalensen av potensielle interaksjoner blant studiedeltagerne.

### **3.2.2 Variabler**

Variablene som ble brukt i denne oppgaven var 1. bruk av legemidler ( p-piller, hormontilskudd og andre legemidler) og 2. bruk av kosttilskudd (tranprodukter, soya, andre kosttilskudd). Legemidlene som kvinnene listet opp i fritekst ble klassifisert etter anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem (ATC-koder). Kosttilskuddene de svarte de brukte ble klassifisert etter innholdsstoff ut i fra en kodeliste som er laget i forbindelse med Kvinner og kreft-studien.

1. Informasjon om legemiddelbruk er samlet inn ved hjelp av tre spørsmål. Disse spørsmålene gjelder bruk av p-piller, bruk av hormontilskudd og bruk av andre legemidler. I alle disse tre spørsmålene ble det spurt om dato for siste inntak i løpet av den siste uken og hvilket preparat. Hormontilskudd og p-piller ble kodet via et kodeskjema for hormontilskudd og p-piller som er laget i forbindelse med Kvinner og kreft-studien, mens de øvrige ble kodet via ATC-koder. Noen spørreskjema innehold ikke spørsmål om p-piller.

2. Informasjon om bruk av kosttilskudd er samlet inn ved hjelp av fire spørsmål. Spørsmålene er delt inn i spørsmål om flytende tran, trankapsler, soya og andre kosttilskudd. Det var noen spørreskjema som ikke inneholdt spørsmålet om soya. På alle spørsmålene ble det spurt om dato for siste inntak i løpet av den siste uken, og hvilket preparat. På spørsmålet om flytende tran ble det ikke spurt om preparat, men kun mengde tran i spiseskjeer inntatt. Kosttilskudd ble kodet via egne kosttilskudd-koder laget for Kvinner og kreft-studien.

Det var fire puljer som ikke inneholdt spørsmål om soya, og to puljer som ikke inneholdt spørsmål om p-piller. For å finne alle soyabrukerne ble det laget en ny soyavariabel hvor bruk av produktene fra soyaspørsmålet ble slått sammen med bruk av soyaprodukter identifisert blant kodene i kosttilskudd og tran/omega-3-variablene.

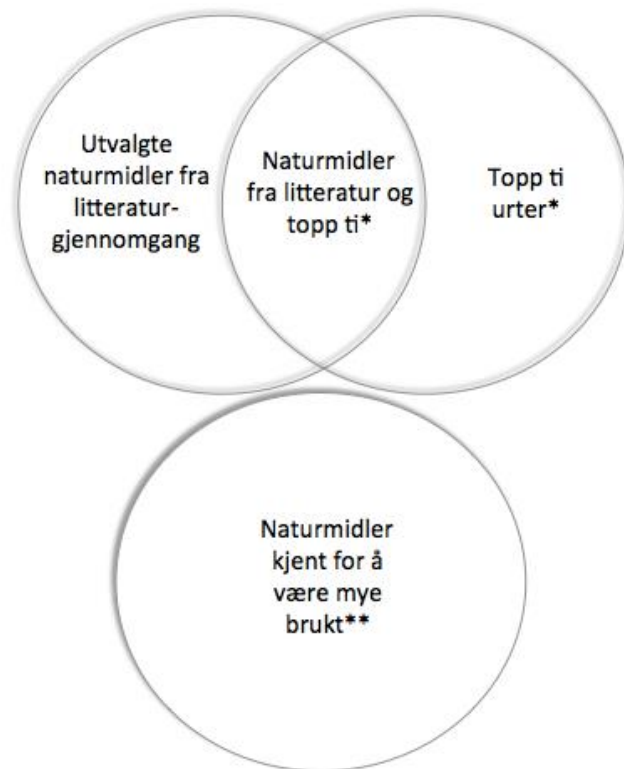
Kodelisten for kosttilskudd laget i forbindelse med Kvinner og kreft-studien ble brukt som utgangspunkt for å finne innholdet i de kosttilskuddene kvinnene brukte. Det ble gjort et internettsøk for hvert kosttilskudd, og informasjon om innhold ble som regel funnet på nettsider finansiert av produsent eller distributør. På bakgrunn av registrert innhold i hver kode (preparat) ble det utarbeidet en serie dikotome variabler, én for hvert enkelt urt, som for eksempel ginkgo biloba, hvitløk, kanel, linfrø. Disse blir kalt naturmidler videre i oppgaven, sammen med soya, Q10, nattlysolje, tran/omega-3 (se begrepsforklaringen for kosttilskudd og naturmiddel). Samme metode som for urtene ble også brukt for soya, Q10, nattlysolje, tran/omega-3. Preparater som inneholdt fiskeolje, tran og/eller omega-3 ble definert under begrepet omega-3 videre i oppgaven. Deltagerne kunne deretter klassifiseres som brukere eller ikke-bruker av hvert naturmiddel i henhold til hvilke(t) preparat(er), dvs. koder, de rapporterte. Dette var allerede delvis gjort for de første 3231 skjemaene, og ble utvidet til de to nye puljene også. Det var noen naturmidler (Q10, nattlysolje) som ikke var inkludert i de første 3231 skjemaene, i tillegg var det noen kosttilskudd som hadde manglet noen innholdsstoffer/naturmidler, dette ble utvidet for de 3231 skjemaene. Preparater som inneholdt kun vitaminer og/eller vitaminer ble ikke inkludert videre i oppgaven.

### **3.2.3 Analyser**

Kji-kvadrat test ble brukt for å undersøke eventuell signifikant forskjell i bruk av kosttilskudd blant de som brukte legemidler og de som ikke brukte legemidler. Signifikansnivået ble satt til 0,05 (tosidig).

### **3.2.4 Valg av naturmidler**

For å detektere potensielle interaksjoner ble en gruppe naturmidler valgt ut. Naturmidlene ble valgt ut fra tre kriterier (se figur 3). Først og fremst ble en liste over relevante naturmidler ble satt opp ut i fra litteraturgjennomgang. Naturmidlene som ble inkludert var de som var ofte nevnt i litteraturen eller som var definert å gi opphav til alvorlige interaksjoner i litteratur. Interaksjoner mellom legemidler og naturmidler som ikke finnes i Norge ble ikke inkludert. Noen naturmidler nevnt i for eksempel artikler fra USA er klassifisert som legemiddel (reseptpliktig eller OTC) i Norge, og ble dermed ikke tatt med i oppgaven, for eksempel glukosamin, melatonin og kava (3). Derne st inkluderte jeg de ti mest brukte urtene i studiepopulasjonen, selv om disse ikke nødvendigvis gir opphav til interaksjoner som klassifiseres som alvorlig eller klinisk relevante. Til slutt inkluderte jeg naturmidler kjent for å være mye brukt i den generelle befolkningen og blant kvinner. Dette inkluderte omega-3, soya og nattlysolje. Soya og nattlysolje er kjent for å være mye brukt blant kvinner i sammenheng med overgangsalderen (78). Omega-3 er kjent for å være en ”storselger” i apotek. Totalt ble det valgt ut 19 naturmidler. Noen av naturmidlene overlapper mellom de tre kriteriene, for eksempel hvitløk. Hvitløk ble valgt ut fra litteraturgjennomgang, men i tillegg var hvitløk et av de mest brukte naturmidlene i studiepopulasjonen.



Figur 3: Venndiagram over naturmidler som er inkludert i masteroppgaven

\*Topp ti frekvente urter i studiepopulasjonen

\*\* Omega-3 (mye brukt i Norge generelt), soya og nattlysolje (mye brukt blant kvinner)

### 3.2.5 Deteksjon av interaksjoner

For å finne potensielle interaksjoner måtte jeg lage krysstabeller mellom variablene for de valgte naturmidlene og legemiddelvariablene for å finne hvilke legemiddel-naturmiddel-kombinasjoner som var å finne i materialet. Dette ble gjort for alle de 19 naturmidlene.

For å detektere potensielle interaksjoner ble det brukt en interaksjonsdatabase.

Interaksjonsdatabasen som ble brukt var NMCD (79). Årsaken til bruk av denne databasen var det omfattende og grundige dokumentasjonsgrunnlaget og at den er produsentuavhengig.

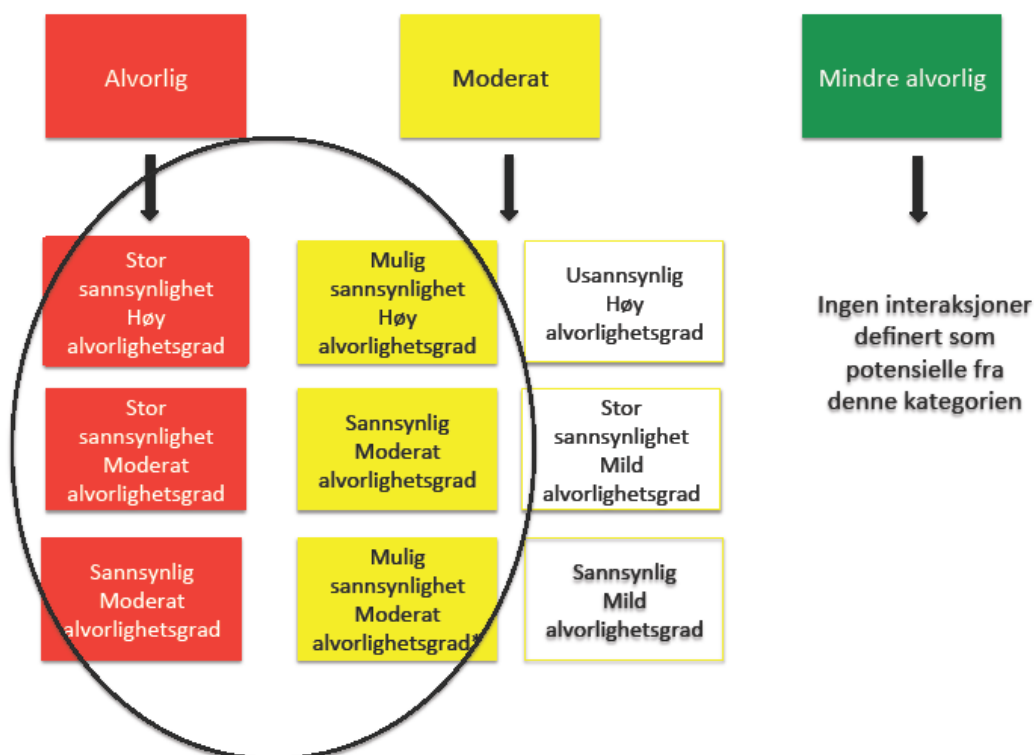
NMCD linker også til publiserte studier som omhandler interaksjonene. Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS), som er et informasjonssenter for produsentuavhengig legemiddelinformasjon, har i flere tilfeller brukt denne databasen som kilde (80).



I NMCD finnes det monografer for de ulike naturmidlene. I disse monografene står det nyttig informasjon om for eksempel bruk, sikkerhet, effekt og potensielle interaksjoner. Det finnes informasjon om interaksjonene med tanke på virkningsmekanismen for interaksjonen, alvorlighetsgrad og sannsynlighet for at interaksjonen kan oppstå og dokumentasjonsnivået for interaksjonen. Det står også litt generell informasjon om interaksjonen, for eksempel om hvilke studier som er gjort (inkludert link til publikasjonen). I tillegg gis det en total vurdering av de ulike interaksjonene, ut i fra en trafikklystabel (se tabell 1). I denne masteroppgaven ble informasjon om hva naturmidlet interagerer med, virkningsmekanismen til interaksjonen, alvorlighetsgraden, sannsynligheten for at den oppsto og dokumentasjonsnivået til interaksjonen brukt.

I monografene er interaksjonene ofte systematisert etter virkestoff eller legemiddelgruppe. I de tilfellene hvor det oppgis legemiddelgrupper er ikke hvert spesifikke legemiddel oppgitt, men det oppgis legemiddelgrupper som "CYP-substrater" eller "hepatotoksiske legemidler". For eksempel oppgis ginkgo biloba å interagere med CYP1A2-substrater, men databasen gir ingen full oversikt over hvilke legemidler dette gjelder. For å finne legemidlene som er substrater av gitte CYP-enzymene ble tabeller fra nettstedet [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no) benyttet. Denne nettsiden har tabeller over substrater for de viktigste CYP-enzymene (81). For interaksjonene med levertoksiske legemidler, måtte jeg finne ut hvilke legemidler som var levertoksiske. Dette ble gjort ut i fra tabellen "*Types of drug-induced liver injury*" fra UpToDate, via helsebiblioteket (82).

NMCD definerer interaksjonene som alvorlig (rød), moderat (gul) og mindre alvorlig (grønn) (se tabell 1). I denne masteroppgaven ble kun de alvorlige (røde) og moderate (gule) interaksjonene inkludert som potensielle interaksjoner (se figur 4). Alle relevante interaksjoner ble satt opp i en tabell for å kunne holde oversikt over hvor mange interaksjoner som fantes i datasettet, hvilken type interaksjon, hvilken alvorlighetsgrad, dokumentasjonsnivå og sannsynlighet de ulike kombinasjonene hadde (se appendiks 8.1).



Figur 4: Utvelgelse av potensielle og klinisk relevante interaksjoner

Interaksjonskategoriene som er ringet rundt er de som er definert som klinisk relevante.

\*I den gule kategorien med mulig sannsynlighet og moderat alvorlighetsgrad, ble interaksjoner med dokumentasjonsnivå D ekskludert fra de klinisk relevante interaksjonene (se tabell 3).

I resultatene skilles det mellom begrepene kombinasjon og tilfelle, hvor en kombinasjon er en spesifikk interaksjon. Et eksempel er en interaksjon mellom ingefær og antikoagulantia/platehemmere, denne kombinasjonen kan ha flere tilfeller, for eksempel er det 9 tilfeller i datasettet av akkurat denne interaksjonen.

### 3.2.6 Klinisk relevante interaksjoner

Identifiserte potensielle interaksjoner med moderat til høy alvorlighet og mulig til stor sannsynlighet ble definert som klinisk relevante interaksjoner (se figur 4 og tabell 3).

Unntaket er moderate interaksjoner som hadde mulig sannsynlighet, moderat alvorlighetsgrad og dokumentasjonsnivå D. Disse ble ekskludert etter en totalvurdering. Deretter ble prevalensen av klinisk relevante interaksjoner blant studiepopulasjonen, det vil si andel av studiepopulasjonen med klinisk relevant interaksjon, beregnet ut i fra de interaksjonene som

ble definert som klinisk relevante. Det ble også sett på hvor mange klinisk relevante interaksjoner hver kvinne hadde.

Tabell 3: Utvelgelse av klinisk relevante interaksjoner ut i fra alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå

Alvorlighetsgrad	Sannsynlighet	Dokumentasjonsnivå
Høy	Sannsynlig	A
	Sannsynlig	B
	Sannsynlig	D
	Mulig	B
	Mulig	D
Høy	Usannsynlig	B
	Usannsynlig	D
Moderat	Sannsynlig	B
	Sannsynlig	D
	Mulig	A
	Mulig	B
Moderat	Mulig	D
Mild	Sannsynlig	B
	Sannsynlig	D

De skraverte områdene er de kategoriene av interaksjoner som er definert som klinisk relevante ut i fra de potensielle interaksjonene.

### **3.2.7 Anvendt programvare**

Programvaren som ble bruk i denne oppgaven var SPSS IBM versjon 22 og Microsoft Excel 2011 versjon 14.

### **3.3 Etikk**

Kvinner og kreft studien har godkjenning fra Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Alle deltagende kvinner har fylt ut et skriftlig samtykke. Datatilsynet har også gitt all nødvendig konsesjon for lagring av de nødvendige data (83).

## 4 Resultater

Av de 5500 inviterte, var det 3970 som deltok. Dette utgjør en svarprosent på 72,2 %.

Gjennomsnittsalderen på kvinnene som deltok var 55 år, de yngste var 47 år, mens de eldste var 63 år.

Av de 3970 kvinnene brukte 2575 (65 %) minst ett legemiddel og 2818 (71 %) brukte minst ett kosttilskudd. Ser man på kun bruken av spesifikke urter som hvitløk, rosenrot, ingefær og så videre, brukte 17 % minst en urt (ekskludert vitaminer, mineraler, soya, nattlysolje, Q10 og ulike omega-3/fiskeolje produkter). Det var 47 % av kvinnene som brukte minst ett legemiddel og minst ett kosttilskudd sammen. De som brukte legemidler brukte signifikant mer kosttilskudd enn de som ikke brukte legemidler ( $p < 0,05$ ).

Tabell 4: Krysstabell over bruk av legemidler og kosttilskudd

		Kosttilskudd**		Total
		Bruk	Ikke bruk	
Legemidler*	Bruk	1880	695	2575
	Ikke bruk	936	441	1377
	Totalt	2816	1136	3952

\*18 svarte ikke på spørsmålet om bruk av legemidler

\*\* 16 svarte ikke på spørsmålet om bruk av kosttilskudd

### 4.1 Bruk av utvalgte naturmidler i populasjonen

Omega-3, i tillegg til soya og nattlysolje var de mest brukte naturmidlene i studiepopulasjonen. Rosenrot var den urten som hadde flest brukere. Av de åtte naturmidlene som ble plukket ut fra litteraturgjennomgang var det Q10, ginseng og hvitløk som ble mest bruk. De resterende naturmidlene fra litteraturgjennomgangen hadde færre enn 1 % brukere

(se tabell 5). Det er generelt ingen store forskjeller mellom legemiddelbrukerne og den totale studiepopulasjonen når det gjelder prevalens av bruk av de 19 naturmidlene.

Tabell 5: Prevalens av utvalgte naturmidler blant studiepopulasjonen og legemiddelbrukerne

Naturmidler	Antall brukere blant legemiddelbrukerne		Antall brukere av den totale studiepopulasjonen	
	Antall (n)	Prosent (%)	Antall (n)	Prosent (%)
<b>Omega-3</b>	1386	54 %	2210	55,7 %
<b>Soya**</b>	135	5,2 %	218	5,5 %
<b>Nattlysolje**</b>	128	5 %	183	4,6 %
<b>Rosenrot</b>	102	4 %	169	4,3 %
<b>Q10</b>	69	2,7 %	95	2,4 %
<b>Ginseng</b>	61	2,4 %	90	2,3 %
<b>Hvitløk</b>	46	1,8 %	65	1,6 %
<b>Yamsrot</b>	37	1,4 %	56	1,4 %
<b>Kanel</b>	36	1,4 %	49	1,2 %
<b>Gurkemeie</b>	31	1,2 %	48	1,2 %
<b>Grønn Te</b>	32	1,2 %	46	1,2%
<b>Linfrø</b>	26	1 %	42	1,1 %
<b>Blåbær</b>	27	1 %	40	1,0 %
<b>Kjerringrokk</b>	29	1,1 %	40	1,0 %
<b>Ingefær</b>	30	1,2 %	39	0,9 %
<b>Tranebær</b>	21	0,8 %	32	0,8%
<b>Rød Solhatt</b>	11	0,4 %	21	0,5 %
<b>Ginkgo</b>	3	0,1 %	6	0,2 %
<b>Johannesurt</b>	1	0,04 %	2	0,1 %

De skraverte feltene viser naturmidler som er kjent for å være involvert i interaksjoner identifisert ved litteraturgjennomgang.

\*Kjent for å være generelt hyppig brukt kosttilskudd

\*\* Kjent for å være hyppig brukt spesielt blant kvinner

## 4.2 Interaksjoner

Totalt ble det ut i fra de valgte naturmidlene i tabell 5 identifisert 804 tilfeller av potensielle interaksjoner med ulik alvorlighetsgrad, dokumentasjonsnivå og sannsynlighet (se appendiks 8.1). De 804 tilfellene er fordelt på 40 legemiddel-naturmiddel kombinasjoner. Interaksjoner mellom omega-3 og antihypertensiva står for 465 av disse interaksjonene (58 %), dette var den hyppigste interaksjonen. Interaksjonen mellom omega-3 og antihypertensiva anses som en interaksjon med mild alvorlighetsgrad, er sannsynlig å oppstå og har dokumentasjonsnivå B i følge NMCD. Av de urtene som var blant ”topp ti” hos studiepopulasjonen var det kun blåbær som ikke hadde noen interaksjoner med legemidler. Totalt var det 124 tilfeller av interaksjoner med høy alvorlighetsgrad, 170 tilfeller med moderat alvorlighetsgrad og 510 tilfeller med mild alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Antall interaksjonstilfeller ut fra alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå

Alvorlighetsgrad	Sannsynlighet	Dokumentasjonsnivå	Antall interaksjoner
Høy	Sannsynlig	A	2
	Sannsynlig	B	1
	Sannsynlig	D	27
	Mulig	B	18
	Mulig	D	52
Høy	Usannsynlig	B	13
	Usannsynlig	D	11
Moderat	Sannsynlig	B	1
	Sannsynlig	D	1
	Mulig	A	38
	Mulig	B	18
Moderat	Mulig	D	112
Mild	Sannsynlig	B	504
	Sannsynlig	D	6

De skraverte områdene er de interaksjonene som er definert som klinisk relevante i denne masteroppgaven

#### 4.2.1 Prevalens av klinisk relevante interaksjoner

Av de 804 tilfellene av interaksjoner var det 158 tilfeller fordelt på 18 kombinasjoner som ble definert som klinisk relevante i henhold til kriteriene for alvorlighet, dokumentasjon og sannsynlighet som ble bestemt på forhånd (figur 4). Den hyppigste klinisk relevante interaksjonen var interaksjonen mellom soya og antihypertensiva, som det totalt var 36 tilfeller av i studiepopulasjonen. Av de totalt 40 ulike naturmiddel/legemiddel kombinasjoner som ble registrert som potensielle interaksjoner, var det 22 som ikke ble definert som klinisk relevante. Dette omfattet interaksjoner med kjerringrokk, yamsrot, grønn te og omega-3. De 158 tilfellene av klinisk relevante interaksjoner var fordelt på 117 kvinner. Prevalensen av



klinisk relevante interaksjoner i studiepopulasjonen er derfor 2,9 %. Det var totalt 1880 kvinner som brukte kombinasjon av legemiddel og kosttilskudd (vitaminer og mineraler inkludert) og det var da totalt 6,2 % av disse som ble registrert med minst en klinisk relevant interaksjon. Det var 89 kvinner som hadde kun én klinisk relevant interaksjon, mens det var 21 kvinner som hadde to klinisk relevante interaksjoner, og sju kvinner hadde tre eller flere klinisk relevante interaksjoner mellom kosttilskudd og legemidler.

Tabell 7: Forekomst av klinisk relevante interaksjoner (antall kvinner) fordelt på kategorier alvorlighetsgrad, sannsynlighet og dokumentasjonsnivå

Alvorlighetsgrad	Sannsynlighet	Dokumentasjonsnivå	Antall kvinner
Høy	Sannsynlig	A	1
		B	1
		D	27
	Mulig	B	15
		D	36
Moderat	Sannsynlig	B	1
		D	1
	Mulig	A	27
		B	8
Totalt			117

Totalt vil summen av deltagere på tvers av kategoriene overstige totalen i tabell 7, dette fordi enkelte kvinner hadde interaksjoner i mer enn en kategori. Majoriteten av kvinnene hadde kun én interaksjon i én kategori. Det var syv kvinner som hadde interaksjoner i to ulike kategorier, mens det var én kvinne som hadde interaksjoner i tre forskjellige kategorier. Kvinnene med interaksjoner i flere kategorier ble satt i den kategorien som ble rangert høyest. Kvinnen med interaksjoner i tre kategorier, brukte både hvitløk og ingefær i kombinasjon med antihypertensiva, platehemmer og CYP3A4-substrat (atorvastatin). Dette gir totalt fire tilfeller av interaksjoner, siden hvitløk kan interagere med antihypertensiva, CYP3A-substrat og platehemmere, og ingefær kan interagere med platehemmere. Totalt var det 80 kvinner som kan ha vært utsatt for en klinisk relevant interaksjon med høy alvorlighetsgrad og 37 kvinner som kan ha vært utsatt som en klinisk relevant interaksjon med moderat alvorlighetsgrad.

#### **4.2.2 Interaksjoner som var forventet ut fra litteratur**

Som vist i tabell 5 var det noen av naturmidlene som på forhånd var forventet å føre til interaksjoner ut i fra litteraturgjennomgang. Disse interaksjonene står for 125 av de 804 tilfellene av potensielle interaksjoner. Av disse 125 tilfellene var 48 % definert som klinisk relevante interaksjoner, dette tilsvarer 60 tilfeller (38 %) av de klinisk relevante interaksjonene. Av de klinisk relevante interaksjonene var det dermed 62 % som ikke var forventet ut fra litteratur. Dette var interaksjoner med naturmidler som rosenrot, soya, gurkemeie, nattlysolje, kanel og linfrø. Alle naturmidlene som var utvalgt fra litteraturgjennomgang førte til klinisk relevante interaksjoner utenom rød solhatt. Tranebær var også et naturmiddel som var forventet å føre til interaksjoner, og da spesielt med warfarin, men det ble ikke detektert noen interaksjoner (verken potensielle eller klinisk relevante) med tranebær i studiepopulasjonen.

#### **4.2.3 Alvorlighetsgrad, dokumentasjonsgrad og sannsynlighet til de klinisk relevante interaksjonene**

Av de 158 tilfellene av klinisk relevante interaksjoner, fordelt på 18 kombinasjoner, var det 49 % av tilfellene som hadde dokumentasjonsnivå A eller B. Av de 18 kombinasjonene var det 56 % av de som hadde dokumentasjonsnivå A eller B. Av de klinisk relevante interaksjonene var det 100 tilfeller av interaksjoner (63 %) fordelt på 11 kombinasjoner som hadde en høy alvorlighetsgrad i følge NMCD (se tabell 8). Av de alvorlige interaksjonene var det kun kombinasjonen mellom ginkgo biloba og antikoagulantia/platehemmere som hadde det høyeste dokumentasjonsnivået, A. Denne interaksjonen var også definert som sannsynlig å oppstå. Det var kun to tilfeller av interaksjonen mellom ginkgo biloba og antikoagulantia/platehemmere. Det var tre kombinasjoner som hadde dokumentasjonsnivå B, totalt hadde disse interaksjonene 19 tilfeller. Dette var interaksjoner mellom antikoagulantia/platehemmere og ingefær eller linfrø, i tillegg til en interaksjon mellom johannesurt og klaritromycin som er et CYP3A4-substrat. Av disse interaksjonene var det kun johannesurt-klaritromycin som var sannsynlig å oppstå, mens de to andre kombinasjonene hadde en mulig sannsynlig for å oppstå. De resterende 79 tilfellene av interaksjoner med høy alvorlighetsgrad hadde det laveste dokumentasjonsnivået, D, og var fordelt på syv

kombinasjoner (se tabell 8). Dette tilsvarer 79 % av de klinisk relevante interaksjonene med høy alvorlighetsgrad. Blant disse kombinasjonene var det kun kombinasjonen mellom nattlysolje og antikoagulantia/platehemmere som var sannsynlig å oppstå, mens de resterende hadde en mulig sannsynlighet for å oppstå.

Tabell 8: Oversikt over klinisk relevante interaksjoner med høy alvorlighetsgrad

Naturmiddel	Legemiddel	Frekvens av tilfeller	Sannsynlighet	Dokumentasjonsnivå
Gingko biloba	Antikoagulantia Platehemmere	2	Sannsynlig	A
Johannesurt	Klaritromycin (CYP-3A4substrat)	1	Sannsynlig	B
Ingefær	Antikoagulantia Platehemmere	9	Mulig	B
Linfrø	Platehemmere Antikoagulantia	9	Mulig	B
Nattlysolje	Antikoagulantia Platehemmere	27	Sannsynlig	D
Gurkemeie	Platehemmere Antikoagulantia	3	Mulig	D
Hvitløk	Antikoagulantia Platehemmere	11	Mulig	D
Hvitløk	Antihypertensiva	18	Mulig	D
Kanel	Levertoksiske legemidler	18	Mulig	D
Q10	Warfarin	1	Mulig	D
Rosenrot	Antidiabetika	1	Mulig	D

Det var 58 av de 158 klinisk relevante tilfellene av interaksjoner (37 %) som hadde en moderat alvorlighetsgrad (se tabell 9). De 58 tilfellene av klinisk relevante interaksjoner er fordelt mellom syv kombinasjoner. Av disse syv kombinasjonen var det to som hadde dokumentasjonsgrad A, dette var interaksjoner mellom soya og antidiabetika eller antihypertensiva. Det var fire kombinasjoner som hadde dokumentasjonsnivå B, dette var

interaksjoner mellom ginseng og CYP2D6-substrater eller antidiabetika, hvitløk-CYP3A4-substrater, og kanel-antidiabetika. Gingko biloba-CYP2C9-substrater var den eneste kombinasjonen som hadde det laveste dokumentasjonsnivået, men denne interaksjonen var sannsynlig å oppstå. Utenom interaksjonen mellom ginkgo biloba og CYP2C9-substrater var det kun interaksjonen mellom ginseng og antidiabetika som var sannsynlig å oppstå, de resterende hadde en mulig sannsynlighet for å oppstå.

Tabell 9: Oversikt over klinisk relevante interaksjoner med moderat alvorlighetsgrad

Naturmiddel	Legemiddel	Frekvens av tilfeller	Sannsynlighet	Dokumentasjonsnivå
Soya	Antidiabetika	2	Mulig	A
Soya	Antihypertensiva	36	Mulig	A
Ginseng	CYP2D6-substrater	8	Mulig	B
Ginseng	Antidiabetika	1	Sannsynlig	B
Hvitløk	CYP3A4-substrater	8	Mulig	B
Kanel	Antidiabetika	2	Mulig	B
Gingko biloba	CYP2C9-substrater	1	Sannsynlig	D

## 5 Diskusjon

### 5.1 Resultater

#### 5.1.1 Bruk av kosttilskudd og legemidler

I studiepopulasjonen var det 71 % som brukte minst ett kosttilskudd, alle typer inkludert, mens det var 17 % som brukte minst én urt. Disse resultatene er i tråd med undersøkelsen NAFKAM gjorde i 2014. I følge NAFKAMs rapport om bruk av alternativ behandling, brukte 75 % av de spurte kvinnene kosttilskudd og 14 % naturmidler/urter (17). Det var 47 % av studiepopulasjonen i masteroppgaven som brukte minst ett legemiddel sammen med minst ett kosttilskudd. Dette er tilsynelatende i overensstemmelse med en studie gjort på et legesenter på Vestlandet (n=381) der gjennomsnittsalderen var 52,5 år og flertallet var kvinner. I denne undersøkelsen brukte 45 % av deltagerne legemidler og kosttilskudd sammen. I undersøkelsen ble imidlertid kun urter tatt med (22), mens i min masteroppgave er både urter, naturmidler, vitaminer og mineraler inkludert. Ved å inkludere vitaminer, mineraler og omega-3 i tillegg til andre naturmidler, vil man få høyere prevalens av sambruk, siden det er mange som bruker vitaminer, mineraler og omega-3 i den generelle befolkningen. Djuv et al. sin studie ble gjort på et legesenter, dette er dermed en pasientpopulasjon i motsetning til Kvinner og kreft som regnes som en generell populasjon. Det ville da vært forventet at Djuv et al. sin studie hadde et høyere sambruk av kosttilskudd og legemidler enn masteroppgaven, siden det vil være flere legemiddelbrukere i en pasientpopulasjon.

Vi fant signifikant mer bruk av kosttilskudd blant legemiddelbrukerne enn ikke-brukerne. Dette kan sammenlignes med en studie gjort av Mahady et. al fra USA på peri- og postmenopausale kvinner (n=395) med en gjennomsnittsalder på 50,3 år. Undersøkelsen til Mahady et al. viste at de som brukte legemidler hadde større sannsynlighet å bruke kosttilskudd enn de som ikke brukte legemidler i studiepopulasjonen (36). Andre studier gjort i USA viser at prevalens av samtidig bruk av kosttilskudd og legemidler ligger fra 14 % til 52 % (35, 37-39). I studien gjort av Peng et al. hvor et stort flertall menn var inkludert, brukte deltagerne i gjennomsnitt seks-sju legemidler og tre kosttilskudd per deltager (39). Her var

prevalensen av samtidig bruk av kosttilskudd og legemidler på 43 %. I Elmer et al. sin studie var det i den siste perioden av undersøkelsen (år 1999) kun 14,4 % som brukte legemidler og kosttilskudd samtidig. Her var 60 % kvinner, og alderen varierte fra 65-102 år (37). Her ser man at det er stor variasjon mellom de ulike studiene og masteroppgaven i sambruk av kosttilskudd og legemidler. Årsaken kan være hvordan studiene har definert bruk av kosttilskudd, hvilken aldersgruppe og hvilke(t) kjønn som er representert. Det vi generelt ser er at det er en høy andel av befolkningen som bruker kosttilskudd og legemidler samtidig, noe som også tallene fra masteroppgaven viser.

### **5.1.2 Interaksjoner**

Av de 3970 kvinnene i studiepopulasjonen, var prevalensen av de som kan ha vært utsatt for klinisk relevante interaksjoner 2,9 %. Det finnes ingen studier i Norge hvor de har sett på kliniske relevante interaksjoner i en slik populasjon. Studien til Djuv et al. fra Vestlandet fant 255 ulike urte-legemiddel-interaksjoner hvor 18 av disse var klinisk relevante, dette var i en studie gjort på 381 pasienter (22). Djuv et al. forteller ingenting om hvor mange pasienter som var utsatt for interaksjoner, men kun hvor mange interaksjoner som ble detektert i studiepopulasjonen. Andre studier som er gjort i Norge har kun sett på pasientgrupper som kreftpasienter og gravide (41, 42). Disse har i hovedsak sett på sambruk av kosttilskudd og legemidler og/eller kosttilskuddbruk i sammenheng med enten graviditet eller kreft. Ser man på studier gjort i USA finnes det flere som har sett på interaksjonsprevalens. De fleste studiene har brukt ulike metoder for å finne potensielle interaksjoner og prevalensen i studiene varierer fra 4 % til 6 % (21, 37-39). I studien gjort av Peng et al. var 46 % av studiepopulasjonen utsatt for potensielle interaksjoner mellom legemidler og naturmidler (vitaminer og mineraler inkludert) (39). Studien inkluderte interaksjoner uansett signifikans, og uansett dokumentasjon. Ved å kun inkludere de interaksjonene som ble definert som alvorlige ble prevalensen av interaksjoner 6 %. Studien til Peng et al. definerte alvorlige interaksjoner som interaksjoner som krever en umiddelbar intervensjon, sykehusinnleggelse, livstruende hendelse eller en permanent skade (39). I studien gjort av Elmer et al. var det 5,8 % av studiepopulasjonen som var utsatt for signifikant alvorlige interaksjoner mellom legemidler og naturmidler (vitaminer og mineraler ekskludert) (37). I denne studien har de også kun sett på interaksjoner som kan ha et alvorlig utfall. Her brukte de blant annet NMCD

som kilde for interaksjoner, noe som også er gjort i denne masteroppgaven. Sood et al. sin studie viste at 6 % av studiepopulasjonen var utsatt for det de definerte som klinisk signifikante interaksjoner (21). De definerte klinisk signifikante interaksjoner ut i fra et program hvor interaksjonene var klassifisert fra A-D og X (Lexi-interact), hvor interaksjoner innenfor C & D var signifikante. Dette var interaksjoner hvor de trengte å monitorere eller måtte vurdere å monitorere terapien. Dette er omtrent samme metode som vi har brukt i masteroppgaven for å definere interaksjonene. Resultatene er derfor slik sett sammenlignbare.

Alle de nevnte studiene har generelt en høyere prevalens enn min masteroppgave. Dette kan komme av flere grunner. Masteroppgaven min har kun tatt for seg 19 av 109 naturmidler som er brukt av studiepopulasjonen. I tillegg er heller ikke kosttilskudd som kun inneholdt vitaminer og mineraler inkludert. Dette kan være med og bidra til en underestimert av klinisk relevante interaksjoner i studiepopulasjonen. Studiene til Peng et. al og Elmer et al. så kun på interaksjoner de definerte som alvorlige (37, 39), mens i masteroppgaven er interaksjoner med alvorlighetsgrad alvorlig og moderat inkludert. Man kunne slik sett forvente at min prevalens skulle vært høyere, sammenlignet med de andre studiene. I masteroppgaven ble derimot ikke vitaminer og mineraler inkludert, mens i Peng et. al og Peklar et al. sine studier ble disse også inkludert (38, 39). Andre faktorer som kan påvirke prevalensestimater er hvilket kjønn som er representert, hvordan informasjonen er samlet inn, hvordan begrepet naturmidler er definert og hvordan bruk av naturmidler er definert (nåtidbruk, eller ”har du noen gang brukt). Ved å definere naturmiddelbruken som nåtidbruk eller noen gang brukt vil man kunne få ulike prevalensestimater. Noen gang brukt (kumulativ prevalens) kan gi en høyere prevalens enn nåtidbruk (punktprevalens) siden man kan ha brukt flere naturmidler i løpet av tiden, sammenlignet med det man bruker der og da. Ved å spørre etter noen gang brukt kan man også få et usikkert prevalensestimater ved at naturmidler man ikke bruker lenger blir regnet med, og man vet ikke for sikkert om de har brukt naturmidler i kombinasjon med et legemiddel før. En annen årsak til at prevalensen fra studiene gjort i USA er høyere enn prevalensen i min masteroppgave, kan være Norges reguleringer av kosttilskudd sammenlignet med USA. Noen kosttilskudd som er nevnt i studiene fra USA, som for eksempel melatonin og glukosamin er definert som legemidler her i Norge eller har reseptpliktig status eller selges kun på apotek reseptfritt (3). Dette gjør at noen kosttilskudd ikke er like tilgjengelig i Norge som i andre land som for eksempel USA.

En annen viktig faktor som kan påvirke forskjellene i prevalensen er som sagt hvordan kosttilskudd er definert. Det finnes utallige definisjoner av kosttilskudd både på engelsk og norsk. Eksempler på dette er: *natural products*, *dietary supplements*, *herbal products*, *non-vitamin non-mineral dietary supplements*, *herbal supplement*, helsekostprodukter, naturmidler, urter, kosttilskudd osv. Det finnes ingen fellesbetegnelse for dette, og det gjør det vanskelig å finne studier som kan sammenlignes, og å finne alle studiene som omhandler samme tema.

Av kvinnene som var utsatt for klinisk relevante interaksjoner var det tre fjerdedeler som kun var utsatt for én klinisk relevant interaksjon. De resterende var utsatt for mer enn én klinisk relevant interaksjon. Det var syv av kvinnene som var utsatt for klinisk relevante interaksjoner som hadde tre eller flere klinisk relevante interaksjoner mellom legemidler og naturmidler. Sammenlignet med Peng et al. sin studie var det 20 % av de som var utsatt for interaksjoner av uansett signifikans som hadde tre eller flere interaksjoner (39). Sood et al. viste at blant 236 pasienter i studien var det 369 potensielle interaksjoner som ble detektert (21). Dette viser at noen studiedeltagere sannsynligvis er utsatt for flere interaksjoner. Verken Peng et al. eller Sood et al. så i disse tilfellene på kun de klinisk relevante interaksjonene, men de så på alle de detekterte interaksjonene i studiepopulasjonen. Det kan tenkes at jo flere legemidler og kosttilskudd en kvinne bruker, jo større sannsynlighet er det for at en kvinne kan ha flere interaksjoner mellom naturmidler og legemidler. I tillegg kan noen av kosttilskuddene inneholde flere naturmidler som interagerer med et eller flere ulike legemidler. Et eksempel på dette er kosttilskuddet ”BroncAir” som inneholder både kanel og ingefær, som begge er naturmidler som fører til klinisk relevante interaksjoner.

Av alle de potensielle interaksjonene i studiepopulasjonen var det størst antall tilfeller av interaksjoner mellom omega-3 og antihypertensiva. Denne interaksjonen er en mild interaksjon, hvor fiskeolje kan redusere blodtrykket og dermed ha en additiv effekt. Denne interaksjonen ble ikke regnet som klinisk relevant på grunn av den milde alvorlighetsgraden. Siden over halvparten av den totale studiepopulasjonen brukte omega-3 er det logisk at denne interaksjonen også er den med flest tilfeller. Flere kilder anbefaler å ta omega-3 som alternativ behandling/forebyggende mot høyt blodtrykk (84, 85) og studier har visst at omega-3 kan ha en forebyggende effekt på hjerte- og karsykdommer (69). Dette kan forklare hvorfor



så mange bruker kombinasjonen, og at kombinasjonen kan være en positiv interaksjon, altså at det å bruke omega-3 kan redusere blodtrykket til det normale i kombinasjon med antihypertensiva. Flere av de potensielle interaksjonene som ble detektert kan være positive. Dette gjelder spesielt interaksjoner som involverer legemidler for høyt blodtrykk og type 2 diabetes. Ved å bruke naturmidler som kan redusere blodtrykket eller senke blodsukkeret, utnytter man interaksjonen terapeutisk, og man kan gjøre behandlingen mer effektiv, og redusere risikoen for bivirkninger (25). Av de klinisk relevante interaksjonene var det soya som hadde flest tilfeller. Soya var det andre mest brukte naturmidlet i studiepopulasjonen, og det er dermed logisk at soya også førte til mange tilfeller av interaksjoner. Interaksjonen mellom soya og antihypertensiva hadde flest tilfeller av de klinisk relevante interaksjonene. Soya kan redusere blodtrykket, og kan dermed også være en interaksjon som kan utnyttes terapeutisk. Dette viser at selv om interaksjonen er klinisk relevant, betyr ikke det at den er potensielt farlig. Det samme gjelder for interaksjonen med kanel og antidiabetika som også er en klinisk relevant interaksjon med høyt dokumentasjonsnivå, hvor kanel kan ha en blodsukkerreduserende effekt.

Blant de 158 interaksjonene som var definert som klinisk relevante i denne oppgaven var interaksjoner med hvitløk, ginkgo biloba, ginseng, ingefær, johannesurt og Q10 forventet å dukke opp basert på litteraturgjennomgang. Disse interaksjonene tilsvarte 38 % av de klinisk relevante interaksjonene. Andre naturmidler som førte til et stort antall klinisk relevante interaksjoner var nattlysolje, kanel, soya, linfrø, rosenrot og gurkemeie. Disse naturmidlene var ikke blant de som ble oftest nevnt i litteraturen men de sto for flertallet av de klinisk relevante interaksjonene. Årsaken til dette er at det var mange flere kvinner som brukte disse naturmidlene og dermed er det større sannsynlighet for å detektere interaksjoner med disse blant studiepopulasjonen. Johannesurt og ginkgo biloba var to av de naturmidlene som var forventet å føre til interaksjoner, men disse var kun brukt av henholdsvis 2 og 6 personer, og hadde henholdsvis 1 og 2 klinisk relevante interaksjoner. Ser man derimot på for eksempel kanel finner vi 49 brukere og 20 klinisk relevante tilfeller av interaksjoner. Dette viser at naturmidler som vi kjenner godt til og som vi vet kan føre til interaksjoner ikke bestandig er de som oftest blir brukt og utgjør den største helserisikoen på populasjonsnivå. Helsepersonell er kanskje mest opplyst om de naturmidlene som er kjent for interaksjoner som for eksempel johannesurt og ginkgo biloba, men ut i fra resultatene her ser man at det også er andre

naturmidler vi må være oppmerksomme på. Dette er naturmidler som blir ofte brukt, men hvor interaksjonspotensialet kan være lite kjent. Og selv om man ikke er kjent med potensielle interaksjoner knyttet til disse naturmidlene, er det viktig å være generelt skeptisk til sambruk av alle naturmidler og legemidler.

Av de klinisk relevante interaksjonene hadde flertallet høy alvorlighetsgrad. Totalt 100 tilfeller fordelt på 80 kvinner hadde høy alvorlighetsgrad, dette tilsvarer 2 % av studiepopulasjonen. I studien gjort av Peklar et. al som kun så på alvorlige interaksjoner, var prevalensen i studiepopulasjonene av alvorlige interaksjoner 0,7 % (38). I Peklars studie ble alvorlige interaksjoner definert som interaksjoner som kan være livstruende og/eller krever medisinsk inngrep for å minimere eller hindre alvorlig uheldig effekt. Der inkluderte de interaksjoner mellom kalsium-digoxin, jern-levotyrosin, omega-3-warfarin, nattlysolje/hvitløk-antitrombotika/NSAIDs, dong quai/antitrombotika, ginseng/antitrombotika, ingefær/antitrombotika (38). I denne masteroppgaven er det ikke sett på interaksjoner som inkluderer kalsium, jern og dong quai, i tillegg ble interaksjonen mellom omega-3 og warfarin definert som mindre alvorlig (grønn) i følge NMCD, og dermed heller ikke tatt med i oppgaven. De resterende interaksjonene Peklar et al. har definert som alvorlig, er også blant de som er definert som alvorlige i denne oppgaven. I tillegg til de Peklar har nevnt er også interaksjoner med ginkgo biloba, gurkemeie, johannesurt, kanel, linfrø, Q10 og rosenrot identifisert som interaksjoner med høy alvorlighetsgrad i denne oppgaven. Peng et al. sin studie viste at det var 6 % av studiepopulasjonen var utsatt for det de definerte som potensielle alvorlige interaksjoner (39). Interaksjonene Peng et al. definerte som alvorlige var interaksjoner mellom kalsium-fluorquinolon, kalium-ACE-hemmere, Q10-warfarin, ginkgo biloba-warfarin, johannesurt-SSRIs. Av disse interaksjonene var det kun interaksjoner mellom ginkgo biloba eller Q10 og warfarin, som førte til alvorlige interaksjoner i masteroppgaven. De andre interaksjonene Peng et al. inkluderte var ikke interaksjoner som ble detektert i denne masteroppgaven. Dette viser igjen at prevalensestimater er avhengig av hvordan man klassifiserer interaksjonene og hvilke kosttilskudd og naturmidler man inkluderer.

Av de klinisk relevante interaksjonene med høy alvorlighetsgrad var det 21 % som hadde dokumentasjonsnivå A eller B dette var interaksjoner med ginkgo biloba, ingefær,

johannesurt og linfrø. Interaksjoner mellom ginkgo biloba og platehemmere som ibuprofen og acetylsalisylsyre er nevnt i reviewet til Chavez et al. som beskriver flere kasusrapporter hvor spontane blødninger har oppstått etter å ha brukt av denne kombinasjonen (50). I NMCD har denne interaksjonen fått det høyeste dokumentasjonsnivået, A. Interaksjonen mellom ingefær og antikoagulantia/platehemmere hadde totalt 9 tilfeller og hadde dokumentasjonsnivå B ifølge NMCD. I følge to review er det kjent at ingefær er en potent hemmer av tromboksan syntase og dermed forlenger blødningstiden, men ingen kliniske studier har bekreftet interaksjonen (33, 61). Johannesurt er en av de naturmidlene som har fått mest oppmerksomhet på grunn av sin påvirkning av ulike CYP-enzymmer, og er kanskje det naturmidlet som det er gjort mest forskning på (33). Interaksjonen mellom johannesurt og klaritromycin som er et CYP3A4-substrat, var den eneste interaksjonen med johannesurt i studiepopulasjonen vår, og hadde det nest høyeste dokumentasjonsnivået B. Johannesurt er et viktig naturmiddel med god dokumentert effekt mot blant annet depresjon og har godt dokumentasjon på mange interaksjoner med legemidler (86). Det var kun to kvinner i hele studiepopulasjonen som oppga at de brukte johannesurt. Dette kan tyde på at det ikke er så mange som bruker dette i den generelle befolkningen. Johannesurt er et plantebasert legemiddel som selges reseptfritt kun på apotek. Dette gjør det mindre tilgjengelig enn for eksempel helsekostprodukter. Dette kan være en av årsakene til at det ikke er så mange som bruker det, og dermed ikke så mange tilfeller av interaksjoner. Siden det er kjent at johannesurt er et naturmiddel med mange interaksjoner (33), og som påvirker mange CYP-enzymmer, kan det være at dette er et av naturmidlene helsepersonell er ekstra oppmerksom på, og dermed kan interaksjoner mellom johannesurt og legemidler unngås. På den andre siden identifiserte vi én klinisk relevant interaksjon med høy alvorlighetsgrad med johannesurt selv med kun to johannesurtbrukere i studiepopulasjonen, og hvor kun én av de var legemiddelbruker. Legemidlet kvinnen brukte var klaritromycin, og sannsynligvis var dette en kur hun startet på mens hun allerede brukte johannesurt. Dette viser en trolig svikt i helsesystemet når det kommer til å fange opp naturmiddel-legemiddel interaksjoner. Verken apotekets eller legens datasystem har detektert interaksjonen. Legen har mest sannsynlig ikke dokumentert i journalen av kvinnen bruker johannesurt, det kan tenkes at kvinnen ikke har informert om dette. Ved uthenting av antibiotikaresepten har heller ikke apoteket informasjon om at kvinnen bruker johannesurt hvis hun ikke sier det selv. Den eneste måten å forebygge en slik situasjon er ved at apoteket informerer kunden om interaksjonspotensialet til johannesurt når kunden kjøper naturmidlet. Tidligere studier har vist at det er få

pasienter/personer som informerer helsepersonell om bruken av naturmidler og få leger og annet helsepersonell spør pasienten om bruk eller noterer det i journalen (21, 22, 29).

Personer som bruker naturmidler mener også at de er naturlige, og dermed ikke farlige, dette kan være med å bidra til en underrapportering av bruk (29, 31). Dette gjør det vanskelig å kunne detektere potensielle interaksjoner og det er vanskelig å vite omfanget av interaksjoner mellom legemidler og naturmidler. Derfor er det viktig at leger og annet helsepersonell spør og opplyser pasienter om potensielle interaksjoner ved bruk av ulike naturmidler.

Andre klinisk relevante interaksjoner som hadde et godt dokumentasjonsnivå ut i fra NMCD var ginseng-CYP2D6-substrater. I følge reviewet gjort av Shi et. al ble ginseng kun vist å ha en hemmende effekt på CYP2D6 hos eldre, men effekten var ikke klinisk relevant (51). Hos friske personer hadde ikke ginseng noe påvirkning av CYP2D6-substrater. En annen interaksjon med ginseng som hadde dokumentasjonsnivå B var en interaksjon med antidiabetika. I følge reviewet til Chavez et al. har flere prekliniske studier vist at ginseng øker risikoen for hypoglykemi (50). Dette er som nevnt tidligere en interaksjon som kan utnyttes hos de med type 2 diabetes. Interaksjoner mellom hvitløk og CYP3A4-substrater er også en interaksjon med dokumentasjonsnivå B. De to reviewene av Izzo og Chavez et al. viser til studier hvor hvitløk induserer CYP3A4, og substrater av CYP3A4 blir påvirket (50, 61). Dette er interaksjoner med moderat alvorlighetsgrad, og i denne masteroppgaven ble de definert som klinisk relevante. Selv om ikke alvorlighetsgraden av interaksjonen er høy, så kan interaksjonen oppstå og ha en betydning. For eksempel om en kvinne bruker metoprolol som er et CYP2D6-substrat kan kvinnen få økt konsentrasjon av metoprolol, og dette kan føre til økt risiko for bivirkninger som utmattelse/tretthet og svimmelhet. Ginseng er kjent som et prestasjonsfremmendemiddel (52), for eksempel dersom man føler man mangler energi. Et scenario man kan se for seg er at kvinnen opplever bivirkninger, og at dette fører til at hun bruker mer ginseng, det vil si interaksjonen forsetter. Dersom kvinnen ikke har informert legen om bruk av ginseng, vil ikke legen oppdage interaksjonen. Dette er imidlertid kun et tankeeksperiment. Av alle tilfellene av klinisk relevante interaksjoner i masteroppgaven, hadde halvparten det laveste dokumentasjonsnivået D. Det laveste dokumentasjonsnivået D, består av anekdotiske bevis, in-vitro eller dyre studier eller farmakologisk teori (se tabell 2). Når omtrent halvparten av de interaksjonene som er definert som klinisk relevant i

masteroppgaven er basert på disse typene dokumentasjoner, viser det at det trengs enda mer forskning på naturmiddel-legemiddel interaksjoner. Dette gjelder da spesielt kliniske studier.

## **5.2 Drøfting av metode**

### **5.2.1 Datamaterialet og datainnsamling**

Datamaterialet i denne oppgaven er hentet fra Kvinner og kreft-studien. Dette er en studie med mange deltagere (ca. 172 000) fra hele Norge, noe som gir et stor datagrunnlag. Det store datagrunnlaget til Kvinner og kreft-studien, gjør at studien trolig er representativ for middelaldrende kvinner i Norge. Kvinnene er tilfeldig valgt ut og responsraten er god. Av de som ble spurt til å bidra til biobanken var responsraten totalt 72,3 %, og utvalget som ligger til grunn for denne oppgaven hadde en responsrate på 72,2 %. Studiepopulasjonen i denne masteroppgaven er derfor trolig representativ for Kvinner og kreft-populasjonen, og dermed representativ for middelaldrende kvinner i Norge. Datainnsamlingen er utført ved hjelp av spørreskjema. Det å svare på spørreskjema er frivillig, noe som kan føre til seleksjon, og dermed påvirke den eksterne validiteten. Det er gjort en undersøkelse av den eksterne validiteten i Kvinner og kreft-studien, og der konkluderte de med at det var ingen alvorlige kilder til seleksjonsbias hos studiepopulasjonen totalt sett (87). Kvinnene som er inkludert i denne masteroppgaven er tilfeldig valgt ut fra de som har donert blodprøver til biobanken. Det å bidra med blodprøve krever litt ekstra i forhold til det å kun svare på spørreskjema. Kvinnene som er inkludert i denne masteroppgaven kan ha deltatt med opptil tre spørreskjema (se appendiks 8.2 for full oversikt), det kan tenkes at de som har svart på tre spørreskjema og bidratt med blodprøver er ekstra interessert i helse og forskning. I følge validitetsstudien som ble gjort viser det seg at de som svarte på spørreskjemaene hadde litt lengre utdanning enn de som ikke svarte på spørreskjemaene (87). Studier har vist at kvinner som bruker kosttilskudd har ofte høyere utdanning og høyere sosioøkonomisk status (24). Siden de som har svart på spørreskjemaene hadde en høyere utdanning enn de som ikke svarte, kan det tenkes at det blir en seleksjon inn i studien, dette er en svakhet i masteroppgaven. Dette kan gi overestimering av hvor mange som bruker kosttilskudd og dermed en overestimering av antall interaksjoner.

Ved å bruke spørreskjema til å innhente informasjon kan man hente informasjon om mange ulike variabler, men det er flere ulemper med å bruke spørreskjema. En av de største utfordringene er at man ikke vet om informasjonen man får fra deltagerne er korrekt. Deltagerne kan misforstå spørsmålet, ikke føre opp den faktiske bruken, eller på en annen måte gi feil informasjon. I spørreskjemaene som er brukt til denne oppgaven er det spurt om bruk av kosttilskudd og legemidler den siste uken, dette gjør det kanskje lettere å huske hvilke legemidler og kosttilskudd man har brukt, siden det er snakk om nå-tidsbruk, og ikke bruk for lenge siden. Kvinnene måtte selv føre opp hvilke kosttilskudd de brukte. I noen andre studier som har sett på det samme, har de isteden brukt en liste deltagerne kunne krysse av på, for eksempel som i Peng et al. sin studie (39). Dette kan ha både ulemper og fordeler. Fordelen med at kvinnene selv måtte svare er at de kan få med flere ulike kosttilskudd enn om de kun skulle krysse av på en liste over utvalgte kosttilskudd. Denne metoden kan også føre til at kvinnene glemte å notere alle kosttilskuddene de brukte, enten ved at de ikke husket hvilke de brukte, eller ikke tenkte på de ulike produktene som kosttilskudd. I tillegg er det begrenset plass på spørreskjemaene. Bruker kvinnene mange kosttilskudd, kan det være at de ikke fikk plass til alle kosttilskuddene, og dette kan bidra til en underestimering av kosttilskuddbruk. Dette gjelder også bruk av legemidler. Noen deltakere har løst dette ved å sende med en egen liste som vedlegg til spørreskjemaet.

Spørsmålene om bruk av kosttilskudd og legemidler var delt inn i tre-fire delspørsmål. Noen av spørreskjemaene manglet spørsmål om henholdsvis p-pillebruk og soya. Årsaken til at ikke alle puljene har spørsmål om soya, var at det ikke ble tenkt på å ha det som et eget spørsmål i starten av studien. Spørsmålet om p-piller ble kuttet ut i de siste puljene på grunn av alderen til kvinnene. Kvinnene begynte å bli så gamle at et eget p-pille spørsmål ikke var nødvendig. Det var 659 kvinner som ikke fikk spørsmål om p-piller, men de som eventuelt brukte p-piller ville sannsynligvis notert dette under bruk av ”andre legemidler”. Det ville derfor blitt oppdaget om det var noen potensielle interaksjoner med p-piller i datasettet. Det var 1117 kvinner som ikke fikk spørsmål om soya, og sannsynligvis ville de notert slike preparater i enten ”andre kosttilskudd” eller tran/omega-3-spørsmålet. For å kunne vite hvor mange som brukte soya, ble det derfor laget en ny soyavariabel, hvor alle produktene fra soyaspørsmålet, ”andre kosttilskudd” spørsmålet og tran/omega-3 spørsmålet ble slått sammen. Da fikk jeg et totalt antall på hvor mange som brukte soya, uavhengig av hvilket spørsmål de hadde notert

soyaproduktet under. Dette gjorde at jeg fikk et mer nøyaktig antall soyabrukere enn om jeg bare hadde tatt med de som hadde mulighet for å svare på et eget soyaspørsmål. Selv om kvinnene skulle svare ja eller nei på spørsmål om bruk av legemidler og bruk av kosttilskudd, har mange av kvinnene ikke krysset av på verken ja eller nei. Det kan tenkes at disse er ikkebrukere, men i denne oppgaven ble de regnet som ”missing”. Det var imidlertid bare 18 kvinner som ikke svarte om de brukte legemidler. Dette tilsvarer 0,5 % av studiepopulasjonen og vil ikke påvirke prevalensestimater.

### **5.2.2 Utvelgelse av naturmidler**

På forhånd ble noen naturmidler valgt ut som skulle sjekkes for interaksjoner i datasettet. Litteraturgjennomgangen viste naturmidler som ofte blir nevnt i ulike reviewere om interaksjoner mellom naturmidler og legemidler, og er kjent som naturmidler med interaksjoner som man burde holde øye med (27, 33, 50, 51, 61, 75). I tillegg til disse naturmidlene ble det valgt ut naturmidler som ble hyppig brukt av studiepopulasjonen. Dette er naturmidler som kanskje ikke er kjent for de mest alvorligste interaksjonene, eller har godt dokumenterte interaksjoner, men de er viktige å ha med siden hyppig bruk bidrar til at dette kan utgjøre et helseproblem på populasjonsnivå. Omega-3, nattlysolje og soya ble også valgt ut. Disse ble valgt ut på bakgrunn av egen erfaring fra apoteket, hvor omega-3 er en ”storselger”, og nattlysolje og soya selges for typiske kvinneplager som premenstruelt syndrom og plager i overgangsalderen (66, 88). Det viste seg at disse tre naturmidlene også var de mest brukte i studiepopulasjonen. Det finnes mange enkeltstudier på naturmidler og interaksjoner, men for å kunne identifisere de viktigste naturmidlene og interaksjoner, ble reviewere for det meste brukt. Dette for å kunne se hvilke naturmidler som var oftest nevnt i litteratur, og ulike reviewere gir en fin oversikt over hvilke studier som er gjort på hvilke naturmidler, og hvor gode de ulike studiene er.

En svakhet med masteroppgaven er utvelgelsen av naturmidlene. Siden jeg kun valgte å fokusere på noen utvalgte naturmidler, er mange av naturmidlene kvinnene brukte ikke tatt med. Noen eksempler på dette er dong quei, lakrisrot og mariatistel. Det var 109 ulike naturmidler som ble detektert ut i fra hva kvinnene opplyste at de brukte dette inkluderer urter, omega-3, nattlysolje, soya og Q10. Av disse 109 er kun 19 vurdert for potensielle

interaksjoner. På grunn av tidsrammene til masteroppgaven var det ikke mulig å vurdere alle 109 naturmidlene og derfor ble kun et utvalg av naturmidler inkludert, vitaminer og mineraler ble heller ikke inkludert på grunn av tidsrammene til masteroppgaven. Dette kan føre til en underdeteksjon av interaksjoner og gjør at prevalensen i denne oppgaven et nøkternt minimumsestimat. På den andre siden så var det svært få som brukte de resterende 90 naturmidlene, det vil si at underestimeringen ikke vil være så stor. Det er for øvrig også viktig å understreke at interaksjonene som er detektert er potensielle interaksjoner. Noen interaksjoner kan være positive, som for eksempel omega-3 og antihypertensiva, hvor omega-3 kan hjelpe på å behandle høyt blodtrykk. De potensielle interaksjonene trenger heller ikke å være et problem, for eksempel om en person starter på warfarin, og personen allerede bruker et naturmiddel kontinuerlig som kan interagere med warfarin. Da vil legen tilpasse dosen (INR), og med mindre personen slutter på naturmidlet vil interaksjonen mest sannsynlig ikke være et problem. Vi vet heller ingenting om dosen av naturmidlene, dette er også en faktor som påvirker om en interaksjon kan oppstå. Selv om interaksjonene i denne oppgaven er definert som klinisk relevante, er det ikke sikkert de har oppstått eller er et reelt helseproblem.

### **5.2.3 Deteksjon av potensielle og klinisk relevante interaksjoner**

For å kunne finne potensielle interaksjoner måtte det velges en database. I denne oppgaven har jeg brukt NMCD. Det finnes mange andre databaser som kunne blitt brukt, som for eksempel Micromedex, Lexicomp, interaksjonsdatabasen til felleskatalogen og statens legemiddelverk eller Stockleys interaksjonsdatabase. En av grunnene til at NMCD ble valgt er at den er produsentuavhengig. Dette er viktig for å få en objektiv vurdering av interaksjoner. Den gir en fin oversikt over ulike dokumentasjonsnivå, alvorlighetsgrader og sannsynlighet for at interaksjonene kan oppstå. Dette er viktige faktorer for å kunne vurdere om en interaksjon er klinisk relevant. NMCD er i tillegg datateknisk brukervennlig, og veldig ryddig og oversiktlig. NMCD er en av de databasene RELIS bruker i sitt arbeid som omhandler kosttilskudd (80). NAFKAM bruker også NMCD for å hente informasjon om ulike kosttilskudd til nettportalen sin om alternativ behandling (89). Selv om NMCD er en ypperlig database å bruke til dette formålet, kunne det å bruke flere databaser ha styrket resultatene. Vi kunne dobbeltsjekket interaksjonene, og dermed fått et bedre dokumentasjonsgrunnlag for



hvilke interaksjoner som er klinisk relevante og ikke. Dette var det imidlertid ikke rom for innen tidsrammene til masteroppgaven.

Interaksjonene i NMCD er ofte delt inn etter legemiddelgrupper, for eksempel ginkgo biloba interagerer med legemidler som defineres som antikoagulantia/platehemmere (acetylsalisylsyre, warfarin, NSAIDs) eller hvitløk interagerer med legemidler som er CYP3A4-substrater. Noen naturmidler interagerer med levertoksiske legemidler, dette ble da oppgitt som en legemiddelgruppe i NMCD. Det finnes ingen god oversikt over hvilke legemidler NMCD definerer som levertoksiske legemidler. For å finne ut hvilke legemidler dette kunne være, ble en tabell om legemiddelinduserte leverskader, fra UpToDate brukt (82). Det er ikke sikkert denne tabellen inneholder alle legemidler som er levertoksiske, og dermed kan listen over interaksjoner mellom naturmidler og levertoksiske legemidler være ufullstendig. NMCD deler interaksjonene inn i alvorlig (rød), moderat (gul) og mild (grønn), etter sannsynlighet og alvorlighetsgrad (se tabell 1), i denne oppgaven ble kun de alvorlige og moderate valgt ut. Dette ble gjort siden de milde interaksjonene, i følge tabellen, hadde en mild alvorlighetsgrad, og lav sannsynlighet for å oppstå. Dette vil si at skulle interaksjonene oppstå, ville utfallet av interaksjonen som regel ikke være alvorlig. Et eksempel på dette er en interaksjon mellom omeprazol og ginkgo biloba. Denne interaksjonen er definert som mild (grønn), siden alvorlighetsgraden er mild, og sannsynligheten for at den skal oppstå er mulig. Dette vil si at selv om interaksjonen har en mulig sannsynlighet for å oppstå, så er alvorlighetsgraden av interaksjonen såpass mild, at den ikke er potensielt farlig for pasienten.

Etter at alle potensielle interaksjoner mellom de valgte naturmidlene og legemidlene var detektert ble kun de klinisk relevante interaksjonene valgt for å finne prevalensen. Interaksjoner som var usannsynlige å oppstå i følge NMCD ble ikke definert som klinisk relevante. Disse interaksjonene ble ekskludert selv om dokumentasjonen var god (eksempelvis: ginseng-antikoagulantia/platehemmere). Selv om en interaksjon har et godt dokumentasjonsnivå, betyr ikke dette at den er sannsynlig at kunne oppstå. Dokumentasjonen som er gjort kan også ha bevisst at interaksjonen mest sannsynlig ikke kommer til å oppstå. Interaksjoner med mild alvorlighetsgrad i følge NMCD ble heller ikke tatt med, på grunn av at utfallet av interaksjonen mest sannsynlig ikke vil påvirke pasientens helse i stor grad. Et eksempel er interaksjonen mellom Q10 og antihypertensiva hvor Q10 kan ha en

blodtrykksenkende effekt. Dette er en mild interaksjon, siden utfallet er redusert blodtrykk, dette kan fort oppdages og justeres, og det kan også være positivt for pasienten å få et redusert blodtrykk. Interaksjoner med moderat alvorlighetsgrad, en mulig sannsynlighet for å oppstå, og dokumentasjonsnivå D, ble heller ikke inkludert blant klinisk relevante interaksjoner. Dette siden jeg vurderte at alle disse tre kriteriene sammen ikke ga en klinisk relevant interaksjon. Selv om disse interaksjonene hadde dårlig dokumentasjonsnivå, så kan disse også oppstå. Spesielt siden de hadde en mulig sannsynlighet, og alvorlighetsgraden var moderat kunne noen av interaksjonene være klinisk relevante. Lavt dokumentasjonsnivå gir imidlertid stor usikkerhet, og ved å ikke ta med disse interaksjonene unngår vi å overestimere faren ved bruk av naturmidler sammen med legemidler. Vår definisjon av klinisk relevante interaksjonene gir derfor et minimumsestimat for prevalens av interaksjoner i studiepopulasjonene.

## **Konklusjon**

Nesten halvparten av middelaldrende kvinner bruker kosttilskudd og legemidler sammen. Resultatene viser at minst 2,9 % av middelaldrende kvinner i Norge kan være utsatt for klinisk relevante interaksjoner grunnet samtidig bruk av naturmidler og legemidler. I studiepopulasjonen ble det totalt detektert 804 tilfeller av potensielle interaksjoner, men de fleste var ikke klinisk relevante. Flertallet av de klinisk relevante interaksjonene hadde dårlig dokumentasjon, høy alvorlighetsgrad og var ikke forventet på forhånd. Det trengs mer forskning på naturmiddel-legemiddel-interaksjoner, både kliniske studier og prevalensstudier, og helsepersonell bør gjøre seg kjent med denne interaksjonsproblematikken.



## 6 Referanser

1. Lovdata. (01.07.2013). Lov om alternativ behandling av sykdom mv. Hentet 30.04.15 2015, fra <http://www.lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-06-27-64>.
2. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (17.11.14 ). Definisjoner av alternativ behandling. Hentet 9. oktober 2014, fra [http://www.nifab.no/hva\\_er\\_alternativ\\_behandling](http://www.nifab.no/hva_er_alternativ_behandling).
3. Lovdata. Forskrift om legemiddelklassifisering (legemiddellisten, unntakslisten og urtelisten). Hentet 26. september 2014, fra <http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1999-12-27-1565>.
4. Statens legemiddelverk. Hva er et legemiddel? Hentet 26. september 2014, fra [http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klassifisering/Hva\\_er\\_et\\_legemiddel/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klassifisering/Hva_er_et_legemiddel/Sider/default.aspx).
5. Statens legemiddelverk. Legemidler som utleveres uten resept - OTC. Hentet 15. september 2014, fra [http://slv.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/godkjenning\\_av\\_legemidler/OTC/Sider/default.aspx](http://slv.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/OTC/Sider/default.aspx).
6. Statens legemiddelverk. Definisjoner og markedsgang. Hentet 3. desember 2014, fra [http://legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/godkjenning\\_av\\_legemidler/plantebaserte\\_legemidler/Sider/Definisjoner-og-markedsadgang---Tradisjonelle-og-veletablerte-plantebaserte-legemidler.aspx](http://legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/plantebaserte_legemidler/Sider/Definisjoner-og-markedsadgang---Tradisjonelle-og-veletablerte-plantebaserte-legemidler.aspx).
7. Statens legemiddelverk. Tradisjonelle og veletablerte plantebaserte legemidler med markedsføringstillatelse. Hentet 26 mars 2015, fra [http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/godkjenning\\_av\\_legemidler/plantebaserte\\_legemidler/Sider/Tradisjonelle-og-veletablerte-plantebaserte-legemidler-med-markedsforingstillatelse.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/plantebaserte_legemidler/Sider/Tradisjonelle-og-veletablerte-plantebaserte-legemidler-med-markedsforingstillatelse.aspx).
8. Statens legemiddelverk. Markedsføringstillatelse for naturlegemidler. Hentet 29. oktober 2014, fra [http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/godkjenning\\_av\\_legemidler/naturlegemidler/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/godkjenning_av_legemidler/naturlegemidler/Sider/default.aspx).
9. Lovdata. Forskrift om kosttilskudd. Hentet 26. september 2014, fra <http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-05-20-755?q=kosttilskudd>.
10. Statens legemiddelverk. Trygg bruk av kosttilskudd. Hentet 26. mars 2015, fra [http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/raadtilforbruker/Kosttilskudd/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/raadtilforbruker/Kosttilskudd/Sider/default.aspx).
11. Store norske leksikon. (15.02.2009). Naturmiddel. Hentet 30. november 2014, fra <https://snl.no/naturmiddel>.
12. Store medisinske leksikon. (2009). Helsekost. Hentet 30. november 2014, fra <https://sml.snl.no/helsekost>.
13. Hunt KJ, Coelho HF, Wider B, Perry R, Hung SK, Terry R, et al. Complementary and alternative medicine use in England: results from a national survey. International Journal of Clinical Practice. 2010;64(11):1496-1502.

14. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. National health statistics reports. 2008(12):1-23.
15. Hanssen B, Grimsgaard S, Launso L, Fonnebo V, Falkenberg T, Rasmussen NK. Use of complementary and alternative medicine in the Scandinavian countries. Scandinavian journal of primary health care. 2005;23(1):57-62.
16. Ramm J. Helse - flere velger alternativt. Samfunnspeilet. 2010;2.
17. Fønnebø V. Rapport: Bruk av alternativ behandling i Norge i 2014. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. 2014.
18. Fønnebø V. Rapport: Bruk av alternativ behandling i Norge. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. 2013.
19. Mattilsynet. Rapport: Kosttilskudd - en tilstandsbeskrivelse. 2013.
20. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. Jama. 2008;300(24):2867-2878.
21. Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL. Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. The American journal of medicine. 2008;121(3):207-211.
22. Djuv A, Nilsen OG, Steinsbekk A. The co-use of conventional drugs and herbs among patients in Norwegian general practice: a cross-sectional study. BMC complementary and alternative medicine. 2013;13:295.
23. Bishop FL, Lewith GT. Who Uses CAM? A Narrative Review of Demographic Characteristics and Health Factors Associated with CAM Use. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2010;7(1):11-28.
24. Larsen HN. Sosioøkonomisk status og bruk av kosttilskudd blant middelaldrende kvinner - Kvinner og kreft studien. Masteroppgave i farmasi, Universitetet i Tromsø. 2012.
25. Norsk legemiddelhandbok. (2012, 14.02.2013/16.08.2012). G6 Interaksjoner. Hentet 30. november 2014, fra <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831?expand=1>.
26. Molden E. CYP450 - Om CYP340. Hentet 14. september 2014, fra <http://cyp450.no/indexB.htm>.
27. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. British journal of clinical pharmacology. 2013;75(3):603-618.
28. Statens legemiddelverk. Hvordan unngå uheldige interaksjoner. Hentet 30. november 2014, fra [http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/Interaksjoner/Sider/Hvordan-unnga-uheldige-interaksjoner.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Interaksjoner/Sider/Hvordan-unnga-uheldige-interaksjoner.aspx).
29. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interaction with doctors: a qualitative study. BMC complementary and alternative medicine. 2006;6:40.
30. Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Biniashvili BZ, Madjar M, Kamargash I, et al. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. British journal of clinical pharmacology. 2007;64(3):373-380.
31. Giveon SM, Liberman N, Klang S, Kahan E. Are people who use "natural drugs" aware of their potentially harmful side effects and reporting to family physician? Patient education and counseling. 2004;53(1):5-11.

32. Nigel C Veitch, Michael Smith, Joanne Barnes, Linda A Anderson, Phillipson D. Herbal Medicine. 4. ed: Pharmaceutical Press; 2013. s. 10, 353, 690.
33. Alissa EM. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. Therapeutic drug monitoring. 2014;36(4):413-422.
34. Giverhaug T. (2015). Naturmidler - bivirkningsfrie vidunderkurer? Hentet 28. april 2015, fra [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2015/Naturmidler\\_bi\\_virkningsfrie\\_vidunderkurer](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2015/Naturmidler_bi_virkningsfrie_vidunderkurer).
35. Gardiner P, Graham RE, Legedza AT, Eisenberg DM, Phillips RS. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. Arch Intern Med. 2006;166(18):1968-1974.
36. Mahady GB, Parrot J, Lee C, Yun GS, Dan A. Botanical dietary supplement use in peri- and postmenopausal women. Menopause (New York, NY). 2003;10(1):65-72.
37. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential Interactions Between Complementary/Alternative Products and Conventional Medicines in a Medicare Population. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(10):1617-1624.
38. Peklar J, Henman MC, Kos M, Richardson K, Kenny RA. Concurrent use of drugs and supplements in a community-dwelling population aged 50 years or more: potential benefits and risks. Drugs & aging. 2014;31(7):527-540.
39. Peng CC, Glassman PA, Trilli LE, Hayes-Hunter J, Good CB. Incidence and severity of potential drug-dietary supplement interactions in primary care patients: an exploratory study of 2 outpatient practices. Arch Intern Med. 2004;164(6):630-636.
40. Krogstad T. Bruk av kosttilskudd, plantebaserte legemidler og naturlegemidler i Norge. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift. 2011;12.
41. Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. Complementary therapies in clinical practice. 2011;17(3):147-151.
42. Engdal S, Steinsbekk A, Klepp O, Nilsen OG. Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2008;16(7):763-769.
43. Lund E. Velkommen til kvinner og kreft. Hentet 2. desember 2014, fra <http://site.uit.no/kvinnerogkreft/>.
44. Statens legemiddelverk. Klassifisering av interaksjonene i FEST. Hentet 30. november 2014, fra [http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/interaksjoner\\_fest/Sider/Hvordan-klassifiseres-interaksjoner.aspx](http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/interaksjoner_fest/Sider/Hvordan-klassifiseres-interaksjoner.aspx).
45. Natural medicines comprehensive database. About natural medicines comprehensive database. Hentet 26. november 14, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/Content.aspx?cs=&s=ND&page=aboutdbhtml&xsl=generic-ratings>.
46. Natural medicines comprehensive database. Level of evidence. Hentet 30. november 2014, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=301&level=>.

47. Natural medicines comprehensive database. (21.10.2014). Ginkgo monograph. Hentet 27. november 2014, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=333&ds=&name=Gingko+biloba+%28GINKGO%29&searchid=49347205>.
48. Roland P-DH, Nergård CS. Ginkgo biloba - effekt, bivirkninger og interaskjoner. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2012;132(956).
49. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;188(5 Suppl):S44-55.
50. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug--herbal interactions. Life sciences. 2006;78(18):2146-2157.
51. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. Clinical pharmacokinetics. 2012;51(2):77-104.
52. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (26.04.2014). Faktaark Ginseng. Hentet 14. november 2014, fra <http://nifab.no/faktaark/ginseng>.
53. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). American ginseng monograph. Hentet 18. april 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=967&fs=ND&searchid=51271326>.
54. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Asian ginseng monograph. Hentet 18. april 2015, fra [http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=1000&ds=&name=Ginseng+\(GINSENG%2c+PANAX\)&searchid=49352714](http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=1000&ds=&name=Ginseng+(GINSENG%2c+PANAX)&searchid=49352714).
55. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (31.01.15). Faktaark Gurkemeie. Hentet 26. februar 2015, fra <http://nifab.no/faktaark/gurkemeie>.
56. Natural medicines comprehensive database. (27.02.15). Turmeric Monograph. Hentet 3. mars 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=662&ds=>.
57. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (26.04.2014). Faktaark Hvitløk. Hentet 14. november 2014, fra <http://nifab.no/faktaark/hvitloek>.
58. Natural medicines comprehensive database. (14.10.2014). Garlic monograph. Hentet 30. november 2014, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=300&ds=&name=GARLIC&searchid=46258954>.
59. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (04.02.15). Faktaark Ingefær. Hentet 27. februar 2015, fra <http://www.nifab.no/faktaark/ingefaer>.
60. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Ginger monograph. Hentet 27. februar 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=961&ds=>.
61. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. 2012;21(5):404-428.



62. Natural medicines comprehensive database. (14.10.2014). St. John's Wort monograph. Hentet 28. november 14, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=329&ds=&name=Hypericum+%28ST.+JOHN%27S+WORT%29&searchid=49352629>.
63. Mills E, Wu P, Johnston BC, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials. Therapeutic drug monitoring. 2005;27(5):549-557.
64. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Cinnamon Monograph. Hentet 25. februar 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=1002&ds=&name=Cinnamon+%28CASSIA+CINNAMON%29&searchid=50510891>.
65. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Flaxseed Monograph. Hentet 3. mars 2015, fra [http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=991&ds=.](http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=991&ds=)
66. Norsk helseinformatikk. (23.10.2014). Nattlysolje. Hentet 3. mars 2015, fra <http://nhi.no/livsstil/helsetjenesten/alternativ-komplementer-medisin/nattlysolje-34452.html>.
67. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Evening Primerose oil Monograph. Hentet 3. mars 2015, fra [http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=1006&ds=.](http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=1006&ds=)
68. Store medisinske leksikon. (2009). Tran. Hentet 2. februar 2015, fra <https://sml.snl.no/tran>.
69. Drevon CA. Bruk og misbruk av kosttilskudd. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2004;9(124).
70. Natural medicines comprehensive database. (2014, 2014). Fishoil monograph. Hentet 2. februar 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=993&ds=&name=FISH+OIL&searchid=50166986>.
71. Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin. (26.04.2014). Faktaark Q10. Hentet 30. november 2014, fra [http://www.nifab.no/faktaark/q\\_10](http://www.nifab.no/faktaark/q_10).
72. Natural medicines comprehensive database. Drug Interactions for Co Q10. Hentet 13. mars 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=&sh=4&fs=ND&searchid=50749606>.
73. Natural medicines comprehensive database. (16.02.2015). Rhodiola monograph. Hentet 18. februar 2015, fra [http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=883&ds=.](http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=883&ds=)
74. Natural medicines comprehensive database. (14.02.15). Echinacea monograph. Hentet 18. april 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=981&fs=ND&searchid=46258954>.
75. Freeman C, Spelman K. A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp. Molecular nutrition & food research. 2008;52(7):789-798.

76. Natural medicines comprehensive database. (15.10.2014). Soy monograph. Hentet 30. november 2014, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/%28S%28cjr5t5uc3bzqbt55gp%29%29/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=975&ds=&name=SOY&searchid=51598064>.
77. Natural medicines comprehensive database. (09.10.2014). Cranberry monograph. Hentet 30. november 2014, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=958&ds=&name=CRANBERRY&searchid=49372170>.
78. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Liyanage L, Shah S. Women's health during mid-life survey: the use of complementary and alternative medicine by symptomatic women transitioning through menopause in Sydney. *Menopause* (New York, NY). 2007;14(3 Pt 1):397-403.
79. Natural medicines comprehensive database. Natural medicines comprehensive database. Hentet 28. april 2015, fra <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND>.
80. Giverhaug T. Personlig meddelelse.
81. Molden E. CYP450 - interaskjoner. Hentet 18. februar 2015, fra <http://cyp450.no/indexB.htm>.
82. UpToDate - Wolters Kluwer Health. (2015). Types of drug-induced liver injury. Hentet 5. mars 2015, fra [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F70335&topicKey=GAST%2F3571&rank=1~150&source=see link&search=hepatotoxic+drugs&utdPopup=true](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F70335&topicKey=GAST%2F3571&rank=1~150&source=see%20link&search=hepatotoxic+drugs&utdPopup=true).
83. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartaker A, Engeset D, Skeie G, et al. Cohort Profile: The Norwegian Women and Cancer Study - NOWAC - Kvinner og Kreft. *International Journal of Epidemiology*. 2007;37:36-41.
84. BMJ Best practice. (16.08.2011). Høyt blodtrykk - hypertensjon. Hentet 14. april 2015, fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/h%C3%B8yt-blodtrykk-hypertensjon>.
85. Apotek 1. (01.02.12). Høyt blodtrykk. Hentet 14. april 2015, fra <http://www.apotek1.no/hjerte-og-blodaarer/hoyt-blodtrykk>.
86. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. (19.03.15). Faktaark Johannesurt. Hentet 23. april 2015, fra <http://nifab.no/faktaark/johannesurt>.
87. Lund E, Kumle M, Braaten T, Hjartaker A, Bakken K, Eggen E, et al. External validity in a population-based national prospective--the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer causes & control : CCC*. 2003;14(10):1001-1008.
88. Norsk helseinformatikk. (22.01.2013). Overgangsalderen. Hentet 26. april 2015, fra <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/kvinne/overgangsalderen-1398.html?page=4>.
89. Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin. Hentet 26. april 2015, fra <http://nifab.no/>.

## 7 Appendiks

### 7.1 Tabell over alle interaksjoner detektert i studiepopulasjonen

Naturmiddel	Legemiddel	Frekvens	Potensiell effekt	Interaksjons-rating*	Alvorlighetsgrad	Sannsynlighet	Dokumentasjon-nivå
Gingko biloba	Antikoagulantia Platehemmere	2	Gingko biloba hemmer plateaggregering → økt risiko for blødning	Moderat	Høy	Sannsynlig	A
Gingko biloba	CYP2C9-substrater	1	Spesifikt ekstrakt av ginkgoblader kan hemme CYP2C9 → økt konsentrasjon av substratet	Moderat	Moderat	Sannsynlig	D
Ginseng (asiatisk)	Antikoagulantia Platehemmere	13	Substans i ginseng kan redusere plateaggregering → økt risiko for blødning	Moderat	Høy	Usannsynlig	B
Ginseng (asiatisk)	CYP2D6-substrater	8	Ginseng kan hemme CYP2D6 → økt konsentrasjon av substrat	Moderat	Moderat	Mulig	B
Ginseng (asiatisk)	Antidiabetika	1	Ginseng kan redusere blodsukkeret → økt risiko for hypoglykemi	Moderat	Moderat	Sannsynlig	B

Ginseng (asiatisk)	Østrogener	23	Ginseng kan ha østrogenlignende effekt → kan konkurrere med bindingen til østrogenreseptoren	Moderat	Moderat	Mulig	D
Grønn te	Østrogener	10	Østrogen kan hemme metabolismen av koffein → øke konsentrasjonen av koffein	Moderat	Mild	Sannsynlig	B
Grønn te	Antikoagulantia Platehemmere	4	Katekiner i grønn te og koffein er rapportert å ha kunne ha platehemmende effekt → økt risiko for blødning	Moderat	Høy	Usannsynlig	D
Grønn te	Betaagonister	1	Bruk av høye doser grønn te kan øke de inotropiske effektene på hjertet på grunn av koffeininnholdet.	Moderat	Mild	Sannsynlig	D
Grønn te	Levertoksiske legemidler	7	Ekstrakt av grønn te har blitt koblet til flere kasuser av levertoksisitet → kan ha additiv effekt i kombinasjon	Moderat	Høy	Usannsynlig	D
Gurkemeie	Sulfasalazin	1	Gurkemeie kan øke konsentrasjon i blod på sulfasalasin → økt risiko for bivirkninger	Moderat	Mild	Sannsynlig	B
Gurkemeie	Platehemmere Antikoagulantia	3	Gurkemeie kan ha platehemmende effekt → økt risiko for blødning	Moderat	Høy	Mulig	D
Hvitløk	CYP3A4- substrater	8	Hvitløk kan indukere CYP3A4 → Nedsatt effekt av substrater	Moderat	Moderat	Mulig	B

Hvitløk	Antikoagulantia Platehemmere	11	Hvitløk kan øke protrombintiden → øke risikoen for blødning	Moderat	Høy	Mulig	D
Hvitløk	Antihypertensiva	18	Hvitløk kan ha en blodtrykksenkende effekt → økt risiko for hypotensjon	Moderat	Høy	Mulig	D
Ingefær	Antikoagulantia Platehemmere	9	Ingefær kan hemme tromboksen syntese → økt blødningsrisiko	Moderat	Høy	Mulig	B
Johannesurt	CYP3A4- substrater → klaritromycin	1	Johannesurt induserer CYP3A4 → nedsatt konsentrasjon av klaritromycin	Alvorlig	Høy	Sannsynlig	B
Kanel	Antidiabetika	2	Kanel kan ha blodsukkersenkende effekt → additiv effekt i kombinasjon	Moderat	Moderat	Mulig	B
Kanel	Levertoksiske legemidler	18	Kanel kan være levertoksisk i store mengder → økt risiko for leverskade	Moderat	Høy	Mulig	D
Kjerringrokk	Diuretika	1	Kjerringrokk kan ha diuretiskeffekt → risiko for hypokalemi	Moderat	Moderat	Mulig	D
Linfrø	Platehemmere Antikoagulantia	9	Linfrø kan redusere plateaggregering → risiko for blødning	Moderat	Høy	Mulig	B
Linfrø	Antihypertensiva	5	Linfrø kan redusere blodtrykket → additiv effekt, og dermed økt risiko for hypotensjon	Moderat	Moderat	Mulig	D

Linfrø	Paracetamol	2	Linfrø kan redusere permeabiliteten av paracetamol → nedsatt absorpsjon	Moderat	Moderat	Mulig	D
Linfrø	Østrogen	1	Linfrø inneholder ligander med mild østrogen/antiøstrogen effekt, kan redusere bindingen av østrogen → nedsatt effekt av østrogen	Moderat	Moderat	Mulig	D
Linfrø	Metoprolol	1	Linfrø kan redusere permeabiliteten til metoprolol → nedsatt absorpsjon	Moderat	Moderat	Mulig	D
Nattlysolje	Antikoagulantia Platehemmere	27	Nattlysolje inneholder GLA, som kan ha antikoagulerende effekt → økt risiko for blødning	Alvorlig	Høy	Sannsynlig	D
Q10	Antihypertensiva	28	Q10 kan ha blodtrykksenkende effekt → additiv effekt	Moderat	Mild	Sannsynlig	B
Q10	Warfarin	1	Q10 er kjemisk lik menaquinon, kan ha vitamin-K liknende koagulerende effekt → nedsatt effekt av warfarin	Moderat	høy	Mulig	D
Rosenrot	Antihypertensiva	28	Kan hemme ACE og dermed redusere blodtrykket → økt risiko for hypotensjon	Moderat	Moderat	Mulig	D
Rosenrot	Antidiabetika	1	Rosenrot kan senke blodsukkeret → Øker risiko for hypoglykemi	Moderat	Høy	Mulig	D

Rosenrot	CYP3A4-substrater	17	Rosenrot kan hemme CYP3A4 → øker konsentrasjon av substrat, økt risiko for bivirkninger	Moderat	Moderat	Mulig	D
Rosenrot	P-glykoprotein-substrat	1	Rosenrot kan hemme P-glykoprotein → øke konsentrasjon av substrat	Moderat	Moderat	Mulig	D
Rosenrot	Escitalopram	3	Kasusrapprort har vist signifikant tachyaritmi	Moderat	Moderat	Mulig	D
Rød Solhatt	CYP3A4-substrater	1	Solhatt kan hemme tarm CYP3A4 og indukere hepatisk CYP3A4 → kan oppheve hverandre. Mulig en endring i konsentrasjon, eller ingen endring.	Moderat	Moderat	Mulig	D
Soya	Antidiabetika	2	Soyabaserte dietter kan redusere blodsukker nivået → det kan tenkes at kosttilskudd som inneholder soya også kan gjøre dette	Moderat	Moderat	Mulig	A
Soya	Antihypertensiva	36	Soyaproteiner kan redusere systolisk og diastolisk → soyaprodukter kan teoretisk redusere blodtrykk	Moderat	Moderat	Mulig	A
Soya	Antibiotika	5	Antibiotika kan redusere effekten av isoflavoner i soya → redusert effekt av soya	Moderat	Mild	Sannsynlig	D

Soya	Østrogen	18	Soya kan teoretisk konkurrere med østrogen på bindingssetet → redusere effekten av hormonterapi.	Moderat	Moderat	Mulig	D
Omega-3	Antihypertensiva	465	Fiskeolje kan redusere blodtrykket → additiv effekt i kombinasjon	Moderat	Mild	Sannsynlig	B
Yamsrot	Østrogener	11	Yamsrot kan ha lignende effekter som østrogen, i tillegg til en mulig antiøstrogen effekt → kan påvirke konsentrasjonen av østrogen	Moderat	Moderat	Mulig	D
Totalt		804					

All informasjon om interaksjonene er hentet fra NMCD interaksjonsdatabase

Tabellen inkluderer både klinisk relevante og potensielle interaksjoner detektert hos studiepopulasjonen.

\*Interaksjonsratingen til NMCD, se kapittel 1.3

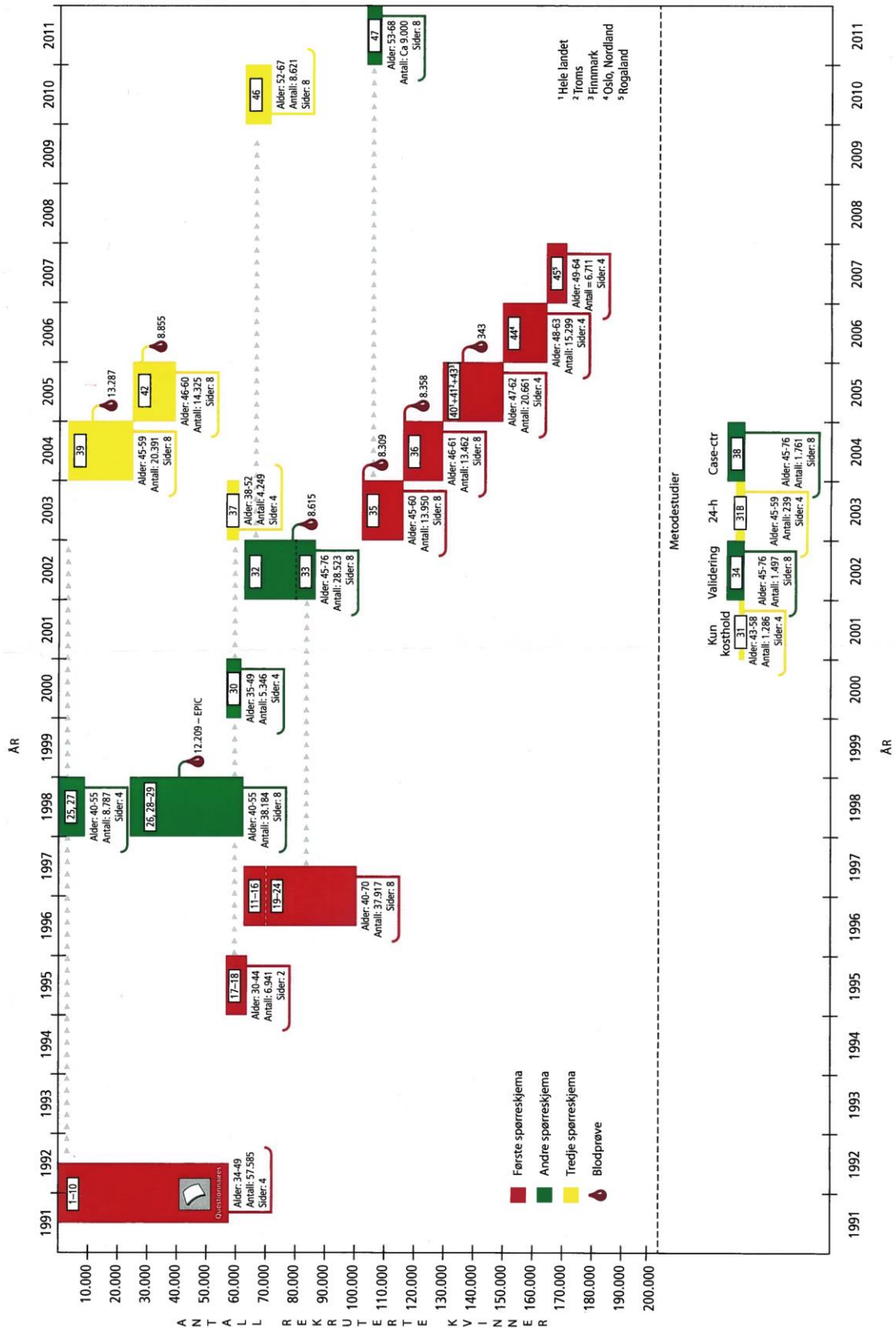


## 7.2 Oversikt over puljer brukt i masteroppgaven

Pulje nr.	Årstall	Responstrate*	Antall deltagere	1., 2. eller 3. gangs deltagere
4	2003	75 %	375	2.
15	2003/2004	77,2 %	384	2.
23	2004	71,2 %	356	2.
28	2004	70,8 %	354	1.
54	2005	70,4 %	352	1.
55	2005	73,8 %	369	1.
75	2005	69,4 %	347	1.
77	2005	89 %	445	3.
98	2005	66,2 %	331	3.
107	2006	60,4 %	302	3.
137	2006	71,4 %	355	3.

\* Totalt 5500 invitasjoner (500 invitasjoner per pulje), 3970 svar og en total responstrate på 72,2%

### 7.3 Oversikt over utsendelser i Kvinner og kreft-studien



## 7.4 Spørreskjema i forbindelse med blodprøver til Kvinner og kreft-studien

### 7.4.1 Spørreskjema fra 2003 (grønne)

<b>KVINNER OG KREFT</b>		<b>2003</b> <b>KONFIDENSIELT</b>
<b>Følgende opplysninger fylles ut i forbindelse med blodprøvetaking.</b>		<b>ID-nr:</b>
DETTE SKJEMA <b>MÅ</b> FØLGE BLODPRØVEN!		<b>LAB-kobling.</b>
Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Du kan ikke bruke komma, bruk blokkbokstaver.		
<b>Jeg har lest informasjonen om blodprøveundersøkelsen og samtykker i å delta i denne:</b> Ja: <input type="checkbox"/>		
<b>PRØVETAKINGSDAGEN</b>		<b>RØYKEVANER SISTE UKEN</b>
Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt:	Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Har du røkt i løpet av siste uke?
	Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Ja ..... <input type="checkbox"/>
		Nei ..... <input type="checkbox"/>
		Hvis ja: Hvor mange sigaretter røkte du?
		Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/>
		Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>MENSTRUASJONSFORHOLD</b>		<b>VEKT OG HØYDE</b>
Har du menstruasjon?	Ja ..... <input type="checkbox"/>	Hvor mye veier du i dag? kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Nei ..... <input type="checkbox"/>	Hvor høy er du? cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Uregelmessig ..... <input type="checkbox"/>	Er disse målene tatt på legekantoret i dag?
	Er gravid ..... <input type="checkbox"/>	Ja ..... <input type="checkbox"/>
Hvis ja:		Nei ..... <input type="checkbox"/>
Angi dato for første dag i siste menstruasjon:	dag <input type="text"/> <input type="text"/> mnd <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>MATINNTAK</b>		
Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt:	Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

FUGE. BLOD UTSENDELSE 32.

## MEDISINER I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt P-piller i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Har du i løpet av siste uke brukt hormontabletter (østrogen, gestagen) for overgangsalderen?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Har du brukt andre medisiner i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)							

Preparat navn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)							

Preparat navn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)							

## BRUK AV KOSTTILSKUDD I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt tran (flytende) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok tran

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hvor mye tran tok du da?

1 ts     1/2 ss     1+ ss

Har du brukt trankapsler i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok trankapsel

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hvor mange trankapsler tok du da?

1     2     3+

Navn på trankapselpreparatet du tok sist:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Har du brukt andre kosttilskudd (vitaminer/mineraler) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei.....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(ikke skriv her)			

## STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT

Sittende .....   
Liggende.....

Takk for hjelpen!

## 7.4.2 Spørreskjema fra 2004/2005 (røde)

<b>KVINNER OG KREFT</b>		<b>2004/2005 KONFIDENSIELT</b>	
<b>Følgende opplysninger fylles ut i forbindelse med blodprøvetaking.</b>		<b>ID-nr:</b>	
DETTE SKJEMA <b>MÅ</b> FØLGE BLODPRØVEN!		<b>LAB-kobling.</b>	
Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Du kan ikke bruke komma, bruk blokkbokstaver.			
<b>Jeg har lest informasjonen om blodprøveundersøkelsen og samtykker i å delta i denne:</b> Ja: <input type="checkbox"/>			
<b>PRØVETAKINGSDAGEN</b>			
Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt:		Dato:      dag      mnd	
+      Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT</b>			
Sittende ..... <input type="checkbox"/>		Liggende..... <input type="checkbox"/>	
<b>MENSTRUASJONSFORHOLD</b>			
Har du menstruasjon?		Ja ..... <input type="checkbox"/>	
		Nei..... <input type="checkbox"/>	
		Uregelmessig..... <input type="checkbox"/>	
		Er gravid..... <input type="checkbox"/>	
Hvis ja: Angi dato for første dag i siste menstruasjon:		dag      mnd	
+ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
<b>RØYKEVANER SISTE UKEN</b>			
Har du røkt i løpet av siste uke?		Ja ..... <input type="checkbox"/>	
+      Nei..... <input type="checkbox"/>			
Hvis ja: Hvor mange sigaretter røkte du?		Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/>	
		Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>VEKT OG HØYDE</b>			
Hvor mye veier du i dag?		kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Hvor høy er du?		cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
+      Er disse målene tatt på legekantoret i dag?		Ja ..... <input type="checkbox"/>	
		Nei..... <input type="checkbox"/>	

FUGE. BLOD UTSENDELSE 35 ELLER 36.

## MEDISINER I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt P-piller i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Har du i løpet av siste uke brukt hormontabletter/-plaster (østrogen, gestagen) for overgangsalderen?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Har du brukt andre medisiner i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparat navn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparat navn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

## BRUK AV KOSTTILSKUDD I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt tran (flytende) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok tran

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hvor mye tran tok du da?

1 ts     1/2 ss     1+ ss

Har du brukt trankapsler/Omega-3/fiskeolje i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok trankapsel/  
Omega-3/fiskeolje

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hvor mange tok du da?

1     2     3+    +

Navn på preparatet du tok sist:

.....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Har du brukt soya i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Har du brukt andre kosttilskudd (vitaminer/mineraler) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

	dag			mnd	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

(ikke skriv her)

Takk for hjelpen!

### 7.4.3 Spørreskjema fra 2005/2006 (gule)

<h2 style="margin: 0;">KVINNER OG KREFT</h2> <p><b>Følgende opplysninger fylles ut i forbindelse med blodprøvetaking.</b></p> <p>DETTE SKJEMA <b>MÅ</b> FØLGE BLODPRØVEN!</p> <p>Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Du kan ikke bruke komma, bruk blokkbokstaver.</p>	<p style="margin: 0;"><b>2005</b> <b>KONFIDENSIELT</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px; margin-bottom: 10px;">ID-nr:</div> <div style="border: 1px solid black; height: 50px;">LAB-kobling.</div>
<p><b>Jeg har lest informasjonen om blodprøveundersøkelsen og samtykker i å delta i denne:</b> <span style="float: right;">Ja: <input type="checkbox"/></span></p>	
<div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px;"><b>PRØVETAKINGSDAGEN</b></div> <p>Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px;"><b>STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT</b></div> <p>Sittende ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Liggende ..... <input type="checkbox"/></p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px;"><b>MENSTRUASJONSFORHOLD</b></div> <p>Har du menstruasjon?</p> <p>Ja ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Uregelmessig ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Er gravid ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Angi dato for første dag i siste menstruasjon: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">+</p>	<p>Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt: Dato: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Klokkeslett: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px;"><b>RØYKEVANER SISTE UKEN</b></div> <p>Har du røkt i løpet av siste uke?</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Ja ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Nei ..... <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hvis ja:</i> Hvor mange sigaretter røkte du?</p> <p>Antall i går: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Antall i dag: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; text-align: center; padding: 2px;"><b>VEKT OG HØYDE</b></div> <p>Hvor mye veier du i dag? kg <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Hvor høy er du? cm <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Er disse målene tatt på legekantoret i dag?</p> <p>Ja ..... <input type="checkbox"/></p> <p>Nei ..... <input type="checkbox"/></p>

### MEDISINER I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt P-piller i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Har du i løpet av siste uke brukt hormontabletter/-plaster (østrogen, gestagen) for overgangsalderen?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

+

Har du brukt andre medisiner i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

dag mnd

Preparat navn: .....  
  
(ikke skriv her)

dag mnd

Preparat navn: .....  
  
(ikke skriv her)

+

### BRUK AV KOSTTILSKUDD I LØPET AV SISTE UKE

Har du brukt tran (flytende) i løpet av siste uke?

+

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok tran

dag mnd

Hvor mye tran tok du da?

1 ts  1/2 ss  1+ ss

Har du brukt trankapsler/Omega-3/fiskeolje i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato du sist tok trankapsel/  
Omega-3/fiskeolje

dag mnd

Hvor mange tok du da?

1  2  3+ +

Navn på preparatet du tok sist:

.....  
  
(ikke skriv her)

Har du brukt soya i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Har du brukt andre kosttilskudd (vitaminer/mineraler) i løpet av siste uke?

Ja .....   
Nei .....

Hvis ja:

Angi dato for siste tablett

dag mnd

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Preparatnavn: .....  
  
(ikke skriv her)

Takk for hjelpen!



# KVINNER OG KREFT

2006  
KONFIDENSIELT

Følgende opplysninger fylles ut i forbindelse med blodprøvetaking.

DETTE SKJEMA **MÅ** FØLGE BLODPRØVEN!

Skjemaet skal leses optisk. Vennligst bruk blå eller sort penn. Du kan ikke bruke komma, bruk blokkbokstaver.

ID-nr:

LAB-kobling.

Jeg har lest informasjonen om blodprøveundersøkelsen

og samtykker i å delta i denne:

Ja:

## PRØVETAKINGSDAGEN

Fyll inn tidspunkt når blodprøven er tatt: Dato:        
+ Klokkeslett:

Når spiste du siste måltid før blodprøven ble tatt: Dato:        
Klokkeslett:

## STILLING NÅR BLODPRØVEN BLE TATT

Sittende.....  
Liggende.....

Har du røkt i løpet av siste uke?

+ Ja.....  
Nei.....

Hvis ja: Hvor mange sigaretter røkte du?

Antall i går: .....   
Antall i dag: .....

## MENSTRUASJONSFORHOLD

Har du menstruasjon?

Ja.....  
Nei.....  
Uregelmessig.....  
Er gravid.....

Hvis ja:

Angi dato for første dag i siste menstruasjon: dag mnd

+

## VEKT OG HØYDE

Hvor mye veier du i dag? kg     
Hvor høy er du? cm

Er disse målene tatt på legekantoret i dag:

+  
Ja.....  
Nei.....

FUGE BLOD UTSENDELSE 42





