

Läkemedel: Aesculum hippocastanum (hästkastanjextrakt) (Venastat, Venokan)

Företag: Boehringer Ingelheim AB,
Pharma Hus AB/Pharma Nord

Godkänt för försäljning: 2002-09-06



**LÄK
SAK**

Expertgruppens utlåtande om hästkastanjextrakt

Kompressionsbehandling har en omfattande dokumentation vid kronisk venös insufficiens och bör därför vara förstahandsterapi. Behandling med hästkastanjextrakt är ett alternativ för korttidsbehandling av detta tillstånd hos patienter med milda-måttliga besvär som inte tolererar kompressionsbehandling. Långtidsbehandling måste dock vara bättre dokumenterad innan man kan rekommendera behandlingen fullt ut.

Läksaks expertgrupp för hudsjukdomar.

Hästkastanjextrakt: dokumenterat för korttidsbehandling av venös insufficiens

Sammanfattning

Naturläkemedlen Venastat och Venokan är godkända av Läkemedelsverket för behandling av symtom vid kronisk venös insufficiens. Preparaten innehåller extrakt av hästkastanjfrö (horse chestnut seed extract, HCSE) vars aktiva komponent aescin uppvisar antiödematösa och vensammandragande effekter i experimentella studier.

Cochraneanalysen ”Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency” visar att hästkastanjextrakt är mer effektivt än placebo för korttidsbehandling av symtom och fynd vid kronisk venös insufficiens. Samtidigt konkluderas att fler randomiserade kontrollerade prövningar är nödvändiga för att säkert utvärdera dess effekt.

Skillnaden i reduktion av underbensvolym mellan aktiv behandling och placebo är i storleksordningen 60 ml efter 2-12 veckors behandling enligt analysen. En inkluderad studie visar att den ödemreducerande effekten av HCSE är jämförbar med effekten av kompressionsstrumpor grad II (milt verkande, 23-32 mmHg) efter tre månaders behandling. I metaanalysen tillskrivs HCSE även god effekt på subjektiva besvär vid kronisk venös insufficiens, med lindring av exempelvis bensmärta och klåda. Studieunderlaget för dessa slutsatser är dock bristfälligt. Klinisk erfarenhet indikerar att HCSE har en gynnsam biverkningsprofil men större prospektiva studier som utvärderar säkerhetsprofilen saknas.

Behandling med Venastat/Venokan är ett tänkbart behandlingsalternativ till patienter med mild-måttlig kronisk venös insufficiens, där kompressionsbehandling inte tolereras. Denna bedömning gör även Läkemedelsverket i sina naturläkemedelsmonografier.

Tillverkaren av Venastat framhåller i reklamannonser publicerade i Läkartidningen, att preparatet är för långtidsbruk [1]. HCSE saknar dock effekt- och biverkningsdokumentation vid användning längre tid än tre månader vilket gör att långtidsbehandling inte kan rekommenderas.

Kompressionsbehandling är överlägset vad gäller dokumentation av positiva behandlingseffekter och bör vara förstahandsterapi vid kronisk venös insufficiens [2,3].

Bakgrund

Venastat och Venokan är ett naturläkemedel baserade på frö av hästkastanj [4,5]. Hästkastanjen är vida spridd och har i århundraden använts som medicinalväxt vid en mängd åkommor, bland annat förstoppning och reumatism [6,7]. Sedan 1960-talet har kommersiella hästkastanjextrakt använts i Centraleuropa mot symtom relaterade till venös insufficiens.

Ett flertal kemiska konstituenten har kunnat isoleras från hästkastanjens frön, till exempel bioflavonoider, antioxidanter, kumaringlykosider och den toxiska glykosiden esculin [4,7,8]. De gynnsamma effekterna av HCSE tillskrivs β -aescin, vilket är en naturlig blandning av triterpenglykosider [8,9]. Venastat depotkapslar och Venokan depottabletter innehåller extrakt av hästkastanjfrö där aescininnehållet är standardiserat till 50 mg per kapsel respektive depottablett [5].

Läkemedelsverket godkände Venastat/Venokan som naturläkemedel den 6 september 2002, för behandling av symtom vid kronisk venös insufficiens.

Farmakodynamik

En rik flora av experimentella studier tillskriver HCSE bland annat antiödematösa och vensammandragande egenskaper [8]. Den sammandragande effekten på (humana) venpreparat i organbad är välbelagd och i nivå med effekten av serotonin [10] och den alfa-adrenerga agonisten fenylefrin [11]. I en experimentell studie avtar den sammandragande effekten av HCSE med graden av inkompetens hos venen, för att vara mycket liten hos den uttalat varicösa venen [11]. Huruvida motsvarande fenomen noteras in vivo, dvs om effekten avtar hos patienter med uttalad venös insufficiens, är inte studerat. HCSE har även antiödematösa effekter vilket bland annat visats i djurmodeller av akut inflammation [8].

Verkningsmekanismerna för HCSE är ofullständigt klarlagda men tros inbegripa bland annat sensitisering av jonkanaler i små kärl (ökad ventonus, minskat kapillärt läckage), frisättning av PGF2 alfa (ökad ventonus) och hämning av hyaluronidas (minskad nedbrytning av kapillär stödjevävnad) [8,11,12,13]. Huruvida dessa processer är betydelsefulla i patogenesen vid kronisk venös insufficiens är ofullständigt känt. I kliniska prövningar av korttidsbehandling med HCSE ses dock effekter på symtom vid mild till måttlig venös insufficiens, såsom benödem och smärta.

Regelrätta dose-finding studier saknas, men effekt och god tolerabilitet har visats i klinisk praxis och i fas III –studier vid doserna 100-150 mg /dygn.

Farmakokinetik

Biotillgängligheten av aescin är låg på grund av uttalad första passage metabolism [4] och serumkoncentrationen för aescin uppvisar stor interindividuell variation vid steady state [14]. Enligt en studie utsöndras mindre än 10 procent av intravenöst given dos i urinen, men preparatets exakta metabolism är ofullständigt klarlagd [4].

Interaktioner

Inga uppgifter om läkemedelsinteraktioner framkommer i litteraturen. Ett flertal kumaringlykosider ingår i hästkastanjextrakt (7,8,15) men interaktion med orala antikoagulantia in vivo har ej rapporterats. Interaktion med föda misstänks i en kinetikstudie som orsak till koncentrationsvariationer under dygnet (14).

Toxikologi/biverkningar

HCSE uppvisar en gynnsam profil i toxicitets- och reproduktionsstudier på gnagare och kaniner [4,7,8]. Substansen esculin bedöms vara den toxiska komponenten i HCSE [7].

Preparatet har en gynnsam säkerhetsprofil hos människa, baserat på klinisk erfarenhet i Europa. Underrapportering av misstänkta biverkningar kan dock inte uteslutas i och med preparatets status som icke receptbelagt naturläkemedel. I WHO: s biverkningsdatabas finns 63 rapporterade biverkningar utan tydligt fokus på något specifikt organsystem.

I en observationell post-marketing studie där patienterna fick svara ja/nej på frågan om de känt biverkningar av behandlingen, rapporterades biverkningar hos 33 av > 5 000 patienter (0,6%) [16]. De vanligaste besvären var huvudvärk, yrsel och gastrointestinala symtom. I kliniska prövningar är biverkningsfrekvensen 0,9-3 procent [4]. Större prospektiva studier som utvärderar säkerhetsprofilen för HSCE saknas.

Enstaka fall av anafylaxi har rapporterats som misstänkt biverkan av HCSE, liksom ett fall av histopatologiskt verifierad kolestas efter intag av enstaka terapeutisk dos HCSE [8,17]. Ett fall av generaliserad urtikaria och dyspné vid lokalbehandling med gel innehållande aescin finns rapporterat [18].

Effekten av HSCE på njurfunktion har utvärderats i tre kliniska prövningar med sammanlagt ca 80 friska försökspersoner och patienter, varav 13 stycken med nedsatt njurfunktion på grund av glomerulonefrit. Ingen påverkan på njurfunktionen framkom vare sig hos njurfriska eller hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion [8]. I litteraturen framkommer enstaka fallrapporter med akut njursvikt där HCSE misstänks vara bidragande orsak [19,20].

Försiktighet bör enligt Läkemedelsverket iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion [5].

Graviditet och amning

Preparatet skall ej användas under graviditet eller amning på grund av avsaknad av säkerhetsdata från människa.

Kliniska prövningar

Hästkastanjextraktets effekt på symtom och fynd vid kronisk venös insufficiens är studerad sedan 1960-talet i ett relativt stort antal kliniska prövningar. De få studier av god kvalitet som

är randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda ligger till grund för Cochranerapporten som publicerats i ämnet [12]. Studier över tre månader saknas. Likaså saknas studier av preparatets effekt på progress och allvarliga konsekvenser (exempelvis bensår) av kronisk venös insufficiens.

Cochraneanalysen “Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency”

Tjugofem randomiserade kliniska prövningar som utvärderat HCSE i oral beredning identifierades. Av dessa uppfyllde 14 inklusionskriterierna för att ingå i sammanställningen. Sex av de inkluderade prövningarna utvärderar effekterna av HCSE vs placebo på symtom och fynd hos patienter med verifierad kronisk venös insufficiens. En av studierna jämför HCSE med referensbehandling (kompressionsstrumpor). Tre jämför HCSE med ett annat naturläkemedel, O-β-hydroxythyl rutoside. Fyra studier saknar tillräckliga data för beräkning av effektmått och uteslöts ur själva metaanalysen.

Patienterna i de inkluderade studierna hade diagnosticerad venös insufficiens, majoriteten klassificerad till grad I och –II enligt Widmer (mild till måttlig sjukdomsgrad [21]). Patienter med bensår samt lever-och njursjukdom är generellt exkluderade.

HCSE vs placebo

I metaanalysen uppvisar HCSE statistiskt signifikant bättre effekt än placebo på symtom vid kronisk venös insufficiens såsom bensmärta, klåda och ödem. Detsamma gäller de objektiva effektmåtten reduktion av underbensvolym och cirkumferens (ankel och vad) efter behandling jämfört med baseline (tabell 1 och 2). Kosmetisk förbättring av varicer är inte studerat.

I absoluta tal rör det sig om små siffror för flera av de ovan nämnda effektmåtten. Differensen mellan reduktion av ankelcirkumferens i aktiv grupp och placebogrupp är 4,7 mm efter 2-4 veckors behandling. Motsvarande skillnad för reduktion av vadcirkumferens är 3,5 mm (tabell 1). Endast en av de tre ingående studierna uppger benomkrets vid behandlingsstart (ankelcirkumferens ca 250 mm i placebo och aktiv grupp, vadcirkumferens ca 350 mm i placebo och aktiv grupp) [22].

Skillnaden i reduktion av underbensvolym mellan aktiv behandling och placebo är ca 60 ml efter 2-12 veckors behandling (tabell 1). Detta effektmått drivs i den viktade metaanalysen framförallt av en studie där man såg en långsamt insättande effekt av HCSE (n=95 i denna behandlingsarm) från och med fyra veckors behandling [23]. Först vid studieavslut efter tolv veckors behandling hade maximal effekt uppnåtts och underbensvolymen reducerats med 43,8 ml. Basinjevärden för underbensvolym saknas.

HCSE har enligt metaanalysen god effekt på subjektiva besvär av ödem och bensmärta uppmätt på 100 mm VAS-skala (tabell 2). Dessa effektmått förekommer dock i endast en studie med 30 patienter. Den genomgående avsaknaden av placeboeffekt vid VAS-skattningarna i studien gör att blindningen kan ifrågasättas och den uttalade behandlingseffekten måste tolkas med viss försiktighet. Studien är opublicerad [22].

När subjektiv förbättring av bensmärta, klåda och underbensödem studeras som andel responders* för HCSE jämfört med placebo, är HCSE mer än dubbelt så effektivt enligt metaanalysen. Detta bygger på en cross-over studie av cirka 200 patienter där halva gruppen fick HCSE i 20 dagar följt av placebo i 20 dagar, och andra hälften erhöll omvänd behandlingsordning. Signifikant bättre effekt ($p < 0,01$) sågs för HCSE bara hos de patienter

som erhöill aktiv behandling följt av placebo men inte hos de patienter som fick HCSE efter en inledande placeboperiod. I effektberäkningen är de två grupperna sammanslagna [24].

HCSE vs kompressionsbehandling

En av de ingående studierna som citeras frekvent är en trearmad (HCSE, kompression, placebo) studie med 240 inkluderade patienter [23]. Studien visar att HCSE och kompressionsstrumpor klass II (mild effekt, 23-32 mmHg [25]) har likvärdig effekt på reduktion av underbensvolym efter 12 veckors behandling. Underbensvolymen reducerades med 46,7 ml och 43,8 ml i grupperna som behandlats med kompressionsstrumpor klass II respektive HCSE. Dessa effekter skiljde sig signifikant ($p=0,002$ respektive $p=0,005$) från placebogruppen där underbensvolymen ökade 9,8 ml.

Inga pågående kliniska prövningar har identifierats.

* Responder= Studiepatient som upplevde positiv effekt (ograderat) av behandlingen.

Tabeller

Tabell 1. Effekter av HSCE vid korttidsbehandling av kronisk venös insufficiens. Primära effektmått i vänster kolumn.				
	Effektstorlek Viktad medeldifferens aktiv-placebo [95% CI]	Antal studier	Antal patienter	Studietid
Reduktion av cirkumferens (ankel)	4,7 mm [1,1-8,3]	3	80	2-4 veckor
Reduktion av cirkumferens (vad)	3,5 mm [0,6-6,5]	3	80	2-4 veckor
Reduktion av Underbensvolym	58,6 ml [24,9-92,2]	4	239	2-12 veckor

(Cochrane review).

Tabell 2. Effekter av HCSE vid korttidsbehandling av kronisk venös insufficiens, n=30. Primära effektmått i vänster kolumn.

	Baseline	Behandlingslut (Behandlingstid 8 v.)	Effektstorlek Medeldifferens aktiv-placebo
Besvär av ödem (100 mm VAS)	HCSE n=15: 65,1 m [SEM2,5] Placebo n=15: 61,6 mm [2,5] p=0,33	HCSE: 23,9 mm [1,7] Placebo: 60,5 mm [3,8] p<0,0001	40,1 mm 95%CI = [31,6-48,6]
Besvär av bensmärta (100 mm VAS)	HCSE n=15: 68,3 mm [2,6] Placebo n=15: 61,2 mm [2,6] P=0,06	HCSE: 25,7 mm [1,8] Placebo: 61,0 mm [2,7] P<0,001	42,4 mm 95% CI = [34,9-49,9]

Baserad på: Cloarec et al. "Study on the effect of a new vasoprotective VENOSTASIN administered over a period of 2 months in chronic venous insufficiency of the lower limbs" (data on file). Publicerad med tillstånd av Boehringer Ingelheim AB.

Pauline Raaschou
ST-läkare

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Verksamhetschef

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Publicerat på Janus webb 2004-04-23.

Referenser

1. Läkartidningen nr. 16, 30 april 2003 samt nr. 19, 8 maj 2003.
2. Kurtz, X. Chronic Venous Disorders of the Leg: Epidemiology, Outcome, Diagnosis and Management: Summary of an Evidence Based Report if the VEINES task force. International Angiology 1999; 18: 83-102.
3. Nelson, EA, Compression for Preventing Recurrence of Venous Ulcers (Cochrane Review) In: The Cochrane Library. Issue 4, 2003.
4. ESCOP monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition pp: 248-256
5. Naturläkemedelsmonografi Venostat, version 1,0. Läkemedelsverket 2003-03-05.
6. Boehringer Ingelheims webbplats: www.receptfritt.nu/medicinalväxter
7. The Review of Natural Products 3rd ed. pp: 375-377 Facts and Comparisons 2002.
8. Sirtori, CR. Aescin: Pharmacology, Pharmacokinetics and Therapeutic Profile. Pharm Research 2001; 44: 183-193.
9. MacKay, D. Hemorrhoids and Varicose Veins: A Review of Therapeutic Options. Altern Med Rev 2001; 6: 126-140.
10. Annoni, F. Venotonic Activity of Aescin on the Human Saphenous Vein. Arzneimittelforschung 1979; 29: 672-675.

11. Brunner, F. Responsiveness of Human Varicose Saphenous Veins to Vasoactive Agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 219-224
12. Pittler, MH, Ernst, E. Horse Chestnut Seed Extract for Chronic Venous Insufficiency (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
13. Facino, RM. Anti-Elastase and Anti-Hyaluronidase Activities of Saponins and Sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum* and *Ruscus aculeatus*. *Arch Pharm* 1993; 328: 720-724
14. Kuntz, K. Bioavailability of beta-aescin after administration of two oral formulations containing aesculus extract. *Arzneimittelforsch* 1999; 48: 822-825
15. *Clinical Pharmacology Online*. www.cp.gsm.com
16. Greeske, K. Roßkastaniensamenextrakt-ein wirksames therapieprinzip in der praxis. *Fortschr Med* 1996; 114: 196-200.
17. Takegoshi, K. A Case of Venoplast Induced Hepatic Injury. *Gastroenterol. Jpn.* 1986; 21: 62-5.
18. Escribano, FJ. Contact Urticaria due to Aescin. *Contact Dermatitis* 1997; 37:233.
19. Brandis, M. Acute Renal Failure after Intracranial Injury in three Children: Analysis of Possible Causes. *Dtsch Med Woehenschr* 1975; 100: 1244-1247.
20. Voigt, E. Acute Posttraumatic Renal Failure Following Therapy with Antibiotics and Beta-Aescin. *Anaesthesist* 1978; 27: 81-3.
21. Pittler, MH. Horse-Chestnut Seed Extract for Chronic Venous Insufficiency: A criteria-Based Systematic Review. *Arch Dermatol* 1998; 143: 1356-1360.
22. Cloarec, M. Study on the effect of a new vasoprotective Venostasin administered over a period of 2 months in chronic venous insufficiency of the lower limbs ("data on file", tillhandahållna av Boehringer Ingelheim AB).
23. Diehm, C. Comparaisons of Leg Compression Stocking and Oral Horse Chestnut Seed Extract Therapy in Patients with Chronic Venous Insufficiency. *The Lancet* 1996; 347: 292-294.
24. Neiss, A. Zum Wirksamkeitsnachweis von Roßkastaniensamenextrakt beim varikösen Syptomkomplex. *Münch Med Wschr* 1976; 118: 213-216.
25. Van Geest, AJ. Medical Elastic Compression Stockings in the Treatment of Venous Insufficiency. *Current Probl Dermatol* 2003; 31: 98-107.

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak, beskriver avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, olika nya läkemedel. Texterna bygger på värdering av tillgänglig dokumentation. Läksaks expertgrupper kompletterar med bedömningar av läkemedlens kliniska värde. Koordinator för tjänsten är specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner (birgitta.wikner@ks.se).