

# Tre *Echinacea*-arter har ulike innholdsstoffer og biologisk aktivitet

## TEKST:

Hilde Barsett, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo  
 hilde.barsett@farmasi.uio.no

Artikkelen presenterer en oppdatert vurdering av kjemiske substanser i de tre mest benyttede *Echinacea*-artene. Det blir lagt vekt på disse substansenes biologiske aktivitet, spesielt på immunmodulerende egenskaper.

## SAMMENDRAG

Slekten *Echinacea* består av ni arter, tre av disse forbindes med tradisjonell bruk. Det er *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Echinacea angustifolia* (DC.) Hell. og *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt. *Echinacea*-preparater brukes også i dag mye profylaktisk eller terapeutisk ved vanlig forkjølelse, ved influensa eller andre infeksjoner i øvre luftveier. Preparater som er på markedet er for det meste pressaft av *E. purpurea*, overjordisk del, eller alkoholekstrakter (oftest ca. 50 %) av alle deler av *E. purpurea*. I tillegg finnes alkoholekstrakter av røtter fra *E. pallida* eller *E. angustifolia*. Ved vurderinger av kliniske studier er det viktig å være klar over at de tre *Echinacea*-artene har forskjellige innholdsstoffer, innholdstoffene varierer med hvilken plantedel som benyttes og i tillegg vil typer og mengde innholdsstoffer avhenge av ekstraksjonsbetingelsene. De innholdstoffene i *Echinacea* som oftest assosieres med biologisk aktivitet er polysakkarider, glykoproteiner, kaffesyrederivater og alkaloider. Artikkelen presenterer en oppdatert vurdering av plantenes innhold av kjemiske substanser, og det blir lagt vekt på disse substansenes biologiske aktivitet, spesielt de immunmodulerende egenskaper.

## HOVEDBUDSKAP

*Echinacea* (solhatt)-preparater inneholder store variasjoner når det gjelder type og mengde aktive innholdsstoffer.

Ved bedømmelse og sammenlikning av kliniske studier må det legges vekt på det benyttede preparats innholdsstoffer og disse må vurderes mot eventuell aktivitet.

## INNLEDNING

*Echinacea* (solhatt) er fortsatt av de mest populære og bestselgende medisinsplanter i den industrialiserte verden. Slekten består av ni arter, tre av disse forbindes med tradisjonell bruk. Det er *Echinacea purpurea* (L.) Moench (purpursolhatt), *Echinacea angustifolia* (DC.) Hell. (smalbladet solhatt) og *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt (blek solhatt).

Nordamerikanske indianere var de første som brukte *Echinacea* medisinsk. Bruk av rot fra *E. pallida* og fra *E. angustifolia* rundt 1850 er dokumentert og den første offisielle monografi i «The National Formulary of the US» kom i 1916. Bruk av *Echinacea purpurea* overjordisk plantedel (herba) og rot (radix) er av atskillig nyere dato (midten av det 20. århundre), og *E. purpurea* herba er den plantedelen som er desidert mest studert (Bauer, 1998).

Det har i de siste årene kommet mange meta-analyser og oversiktsartikler som hevder at *Echinacea*-preparater har, eller ikke har, effekt mot infeksjoner i øvre luftveier. Hvorfor er det fortsatt interesse for bruk av disse preparatene? Bare i USA regner man med at det er rundt en milliard sykdomstilfeller av vanlig forkjølelse i året, noe som resulterer i høyt fravær fra jobb og skole (Shah et al., 2007). Forholdene er sannsynligvis ikke så ulike andre steder, og det er innlysende at en reduksjon av antall sykdomstilfeller og sykedager er samfunnsøkonomisk gunstig. Det er beregnet at et årlig salg av *Echinacea*-produkter (alkohol-tinkurer, vandige alkoholekstrak-

ter, pressaft, tabletter, pastiller, kapsler etc.) i hele verden er på ca. 300 millioner dollar.

Søker man etter *Echinacea* i databaser finner man (januar 2009) 701 artikler i Medline, som dekker medisinske forskningsartikler, og 2093 i SciFinder, som dekker både medisinsk og kjemisk forskningslitteratur (av disse var 659 patenter). Den første registrerte artikkel i SciFinder er fra 1883, og i de senere år har det blitt publisert ca. 200 per år. Det er for en stor del *in vitro*-studier på celler fra dyr og mennesker (eventuelt *ex vivo*-studier) og *in vivo*-studier i dyremodeller. Det er mange rapporter som viser at *Echinacea*-ekstrakter har immunmodulerende egenskaper. Utvalgte artikler funnet i de nevnte databaser og enkelte kapitler fra bøker danner grunnlaget for denne oversiktsartikkelen.

Intensjonen med artikkelen er å belyse variasjoner av innholdsstoffer i de forskjellige *Echinacea*-arter og disse substansenes immunmodulerende egenskaper, noe man må ta hensyn til når man skal bedømme mulige kliniske effekter.

## INNHALDSSTOFFER OG AKTIVITET

De innholdstoffene i *Echinacea* som oftest assosieres med biologisk aktivitet er polysakkarider, glykoproteiner, kaffesyrederivater og alkaloider. Andre innholdsstoffer er ketoalkener, ketoalkyner, eterisk olje (diverse terpenener), alkaloider, flavonoider og flere.

## Polysakkarider og glykoproteiner

Polysakkarider var de første substansene i *Echinacea*-artene som ble vist å ha immunmodulerende effekt. Innhold og aktivitet av polysakkarider og glykoproteiner i forskjellige *Echinacea*-arter er vist i tabell 1.

Figurer i artikkelen viser resultater utarbeidet av Torun Helene Aslaksen og Hilde Barsett.

Tabell 1. Innhold og aktivitet av polysakkarider og glykoproteiner i forskjellige *Echinacea*-arter.

Art/Plantedel/Ekstrakt	Polysakkarid/glykoprotein	Aktivitet	Referanse
<i>Echinacea purpurea</i> Herba, vannekstrakt	PS I = 4-O-metyl glukuronarabinoxylan (35 kDa) PS II = surt arabinorhamnokalaktan (45 kDa) Xyloglukan (79 kDa) Pektiin type polysakkarid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vannekstraktet virket stimulerende på fagocytose <i>in vitro</i> og <i>in vivo</i> og doseavhengig økt produksjon av oksygenradikaler i makrofager.</li> </ul>	(Bauer, 1998)
Herba, pressaft Fortynnet pressaft (1:5 og 1:10)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulerte granulocytters evne til fagocytose av gjærceller <i>in vitro</i>, i samme grad som identiske fortynninger av Intraglobin F (humant immunoglobulin, Biotest Pharma).</li> <li>• Økte antall fagocytterende humane granulocytter fra 79 % til 95 %, og fagocytose av gjærceller økte med mer enn 50 %.</li> </ul>	(Bauer, 1999) (Emmendörffer et al., 1999) (Hall, 2003)
Frysetørret pressaft- materiale (5 mg/ml)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Høyeste konsentrasjon på 12,5 mg/ml ga en nedgang i antall fagocytterende granulocytter.</li> </ul>	
Pressaft		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Påvirket granulocytter og monocytter fra friske frivillige givere til økt <i>in vitro</i> fagocytose av <i>Candida albicans</i> med 30–45 %.</li> </ul>	
Pressaft		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Applisert oralt eller ved injeksjon intraperitonealt i rotter eller mus har også vist økt fagocytose hos isolerte peritoneale makrofager. Samtidig ble det funnet en induksjon av TNF-<math>\alpha</math>, IL-1 og IL-6 sekresjon.</li> </ul>	
Pressaft Pressaft		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antitumor effekt er vist i enkelte <i>in vitro</i>-tester.</li> <li>• Hemming av streptokokkinfeksjon er vist ved subkutan injeksjon av pressaft hos marsvin, noe som ble antatt å relatere seg til hemming av hyaluronidase.</li> </ul>	
Hele planten	Oppkonsentrert polysakkaridekstrakt (uten endotoxin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktiverte den medfødte immunrespons hos mus, ved at det stimulerte isolerte peritoneale makrofagers <i>in vitro</i>-produksjon av NO og cytokinene TNF-<math>\alpha</math>, IL-6 og IL-12. Oralt inntak av ekstraktet viste beskyttende effekt mot infeksjon av intravenøst påført <i>Listeria monocytogenes</i>, som demonstrerte en <i>in vivo</i>-effekt.</li> </ul>	(Sullivan et al., 2008)
Herba	Arabinogalaktanproteiner (AGP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-celle stimulering og induert frigjøring av IL-1, TNF-<math>\alpha</math> og IFN<math>\alpha</math>,<math>\beta</math> fra makrofager.</li> <li>• aktivering av både klassisk og alternativ vei i komplementsystemet. Både komplementaktiveringen og antistoffreaksjonen var avhengig av karbohydratstrukturen.</li> </ul>	(Bauer, 1998) (Alban et al., 2002)
Radix	Arabinogalaktanproteiner (AGP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• binder seg til celleoverflaten på lymfocytter, monocytter og granulocytter.</li> <li>• B-celle stimulering og induert frigjøring av IL-1, TNF-<math>\alpha</math> og IFN<math>\alpha</math>,<math>\beta</math> fra makrofager.</li> </ul>	(Thude et al., 2006) (Bauer, 1998)
<i>Echinacea pallida</i> Radix	Arabinan polysakkarid Høymolekylær polysakkaridfraksjon Arabinogalaktanproteiner (AGP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• induerte cytokinproduksjon (TNF-<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6) og økte proliferasjon av lymfocytter.</li> <li>• B-celle stimulering og induert frigjøring av IL-1, TNF-<math>\alpha</math> og IFN<math>\alpha</math>,<math>\beta</math> fra makrofager.</li> <li>• økt proliferasjon av muse-lymfocytter, økt IgM-produksjon av lymfocytter og stimulering av nitritt- og IL-6-produksjon i alveolare musemakrofager.</li> </ul>	(Thude og Classen, 2005) (Bauer, 1998)
<i>Echinacea angustifolia</i> Radix	Surt mukopolysakkarid Polysakkarid råekstrakt (mulig fra <i>E. pallida</i> ?) Arabinogalaktanproteiner (AGP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-hyaluronidase aktivitet.</li> <li>• stimulert fagocytose i mus, bestemt ved «carbon-clearance»-test og ved <i>in vitro</i>-test i humane celler.</li> <li>• B-celle stimulering og induert frigjøring av IL-1, TNF-<math>\alpha</math> og IFN<math>\alpha</math>,<math>\beta</math> fra makrofager.</li> </ul>	(Bauer, 1999) (Bauer, 1998)

De fleste biologiske aktivitetsstudiene på overjordisk plantedel av *E. purpurea* er utført på pressaft. En pressaft av plante-materiale inneholder de vannløselige substanser som polysakkarider/glykoproteiner og ikke så mye av kaffesyrederivater og upolare (lipofile) substanser som alkamider og acetylenere. Dette er en type preparat som har vært i handelen i Tyskland i 70 år. Preparat med pressaft av *Echinacea purpurea* (Echinagard®) har vært i handelen som naturlegemiddel i Norge. Det er nødvendig å nevne at disse

preparatene inneholder 22 % etanol for konservering og ikke er, som noen tror, et spritekstrakt.

Sullivan og medarbeidere (2008) har undersøkt mekanismen for hvordan et polysakkaridholdig *E. purpurea* ekstrakt, uten innhold av endotoxin (EP) induerte makrofagaktivering. *E. coli* lipopolysakkarid (LPS) ble brukt som positiv kontrollsubstans. Både LPS og EP stimulerte makrofagproduksjonen av cytokinene TNF- $\alpha$ , IL-6 og IL-12. IL-1 $\beta$  er et potent proinflammatorisk cytokin som produseres av makrofager ved en bak-

terieinfeksjon. Som forventet stimulerte LPS makrofagsekresjon av IL-1 $\beta$ , mens EP gjorde det ikke. Dette var uventet fordi produksjon av alle de nevnte cytokinene reguleres av samme transkripsjonsfaktor NF- $\kappa$ B. Det ble også vist at en LPS-inhibitor (Polymyxin B) hemmet LPS-aktivering av makrofager, men hemmet ikke EP-aktivering av makrofagene. LPS aktiverer makrofager via TLR4-avhengige mekanismer. «Toll-like receptors» (TLR) er reseptorer som spiller en viktig rolle ved patogengjenkjenning og aktivering av det

medfødte immunsystem. I dette arbeidet ble det vist at EP hadde komponenter som initierte aktivitet via både TLR4-avhengige og -uavhengige mekanismer, og at komponenter i EP initierte aktivisering av makrofager via TLR2. Videre at EP induerte celleaktivitet via tre «mitogen-activated protein kinase» (MAPK) veier. I tillegg viste de at EP aktiverte transkripsjonsfaktor NF- $\kappa$ B, som har en nøkkelrolle i reguleringen av proinflammatorisk immunrespons ved en infeksjon.

Arabinogalaktanproteiner inneholder  $\geq 90$  % karbohydrat og  $\leq 10$  % protein. Classen (2005) har vist at monoklonalt antistoff (kanin) mot karbohydratdelen av AGP fra pressaft av *E. purpurea* herba, ga lav kryssreaksjon med AGP fra *E. pallida* og ingen kryssreaksjon med AGP isolert fra *E. purpurea*-cellekultur eller arabisk gummi (som også er et arabinogalaktan). Dette tydeliggjør at selv om mengdeforholdet av monosakkarider i disse AGPene er svært like, så er det ulikheter i polysakkaridstrukturen.

Det er dessuten funnet rikelige mengder med inulin og fruktooligosakkarider i røttene fra alle tre artene (Bauer, 1999). Det er som forventet da det er relativt vanlig at røtter inneholder dette som sin opplagsnæring. Fruktooligosakkarider er forbundet med prebiotisk effekt (Manzanares og Hardy, 2008).

### Kaffesyrederivater

Det finnes mange forskjellige fenoliske substanser i *Echinacea*-artene. De kaffesyrederivatene det er vanligst å diskutere i forbindelse med *Echinacea* er echinacosid, verbascosid, cynarin, klorogensyre og sikorisyre. Sikorisyre finnes rikelig i *E. purpurea* blomst og rot, men bare i spormengder i *E. pallida* rot og ikke noe i *E. angustifolia* rot. Echinacosid er det kaffesyrederivat det finnes mest av i *E. angustifolia* og *E. pallida* røtter, mens det ikke finnes noe echinacosid i *E. purpurea*. Cynarin finnes bare i *E. angustifolia* røtter. Disse kaffesyrederivatene kan altså bidra til identifisering av *Echinacea*-art. Sikorisyre er ustabil under preparering, dette skyldes sannsynligvis enzymatisk degradering (Hall, 2003); sikorisyren er mye mer stabil når plantematerialet er filtrert fra. Tidsaspektet for degradering er avhengig av blant annet ekstraksjonsmiddel og temperatur. Det er sannsynlig at pressaft inneholder enzymer, noe som antas å være grunnen til at det ofte finnes lite sikorisyre i disse preparatene. Dette viser hvor viktig det er med vel definerte ekstraksjonsbetingelser. Wu og medarbeidere (2008) viser at de får optimalt

utbytte av kaffesyrederivater som kaffesyre, klorogensyre og sikorisyre ved å ekstrahere plantematerialet, i dette tilfellet røtter fra *E. purpurea*, med 60 % etanol ved 60°C. Det bør også nevnes at innhold av kaffesyrederivater i plantematerialet varierer en god del med årstiden. Man finner høyere konsentrasjoner tidlig i blomstringsfasen enn mot slutten av vekstfasen.

Det kan også nevnes at kaffesyrederivater som forventet, på grunn av fenolisk struktur, har antioksidant effekt. I tillegg til å vise at sikorisyre og echinacosid har høy antioksidant effekt, viste Dalby-Brown og medarbeidere (2005) at å blande disse kaffesyrederivatene med isolerte alkaloider og isolerte polysakkaridfraksjoner fra *E. purpurea* røtter, ga en signifikant høyere antioksidant aktivitet enn summen av hver av komponentenes aktivitet (synergieffekt). Sikorisyre har vist stimulering av fagocytose *in vitro* og *in vivo*, mens echinacosid og verbascosid viste lav effekt. Videre har sikorisyre og echinacosid vist hemming av hyaluronidase og evne til å beskytte collagen type III mot fri radikal induert degradering (preventivt forhindre hudskader ved soling) (Bauer, 1998, Bauer, 1999, Speroni et al., 2002). Sikorisyre viste en antiviral aktivitet mot *Herpes simplex* Virus (HSV-I), og et 70 % etanolekstrakt av *E. pallida* rot viste enda høyere aktivitet i det samme systemet (Binns et al., 2002). Sikorisyre har vist seg å selektivt hemme enzymet HIV-1 integrase *in vitro* (Reinke et al., 2004). Dong og medarbeidere (2009) har vist at cynarin har et potensiale som immunsuppressivt middel, fordi cynarin blokkerer interaksjonen mellom membranmarkørene CD28 på T-celler og CD80 på B-celler (signal 2).

### Alkamider

Alkamider er umettede N-alkylamid lipider og ekstraheres ofte fra plantematerialet med n-hexan eller superkritisk CO<sub>2</sub>. Det vil også finnes noe alkaloider i et 60 % spritekstrakt. Det er markante ulikheter i innhold av alkaloider i de tre *Echinacea*-artene. Røtdrogen av *E. pallida* inneholder så godt som ikke noe alkaloider. Den lipofile hovedkomponent her er ketoalkener og ketoalkyner. Røtdroge av *E. angustifolia* og både rot- og herbadroge av *E. purpurea* inneholder alkaloider, men det er forskjell i grad av dobbeltbindinger. *E. angustifolia* har hovedsakelig en fordeling av 2-monoen alkaloider, mens *E. purpurea* har hovedsakelig en fordeling av 2,4-dien alkaloider. Men begge har dodeca-2E,4E,8Z,10E/Z-tetraensyre isobutylamid som alkaloid hovedkomponent

(Bauer, 1999). Dette betyr at analyse av alkaloidene kan bidra til å skille mellom de tre *Echinacea*-artene.

I de senere år har det vært stor interesse for alkaloiders biologiske aktivitet. Det er gjort mange studier som viser at alkaloider har immunmodulerende egenskaper. Flere tidlige studier har vist at alkaloider gir stimulering av fagocytose (Bauer, 1999). Det er vist antiviral effekt mot *Herpes simplex*, og hemming av cyclooxygenase og 5-lipoksygenase. Gertsch og medarbeidere (2004) fant at isolerte alkaloider induerte oppregulering av TNF- $\alpha$  mRNA i monocytter/makrofager, men fant ikke økt produksjon av TNF- $\alpha$ . I tillegg fant de at disse alkaloidene ga en hemming av LPS (endotoksin) induert produksjon av TNF- $\alpha$  protein, og at reguleringen blant annet skjedde via cannabinoid reseptor CB<sub>2</sub>. Det er senere vist at alkaloider har strukturlikheter med anandamid, en endogen ligand for cannabinoid reseptorer, og at de binder seg med høy affinitet til CB<sub>2</sub> reseptoren, noe som kan være en årsak til immunmodulerende evne (Woelkart et al., 2008). Matthias og medarbeidere (2008) har vist at to forskjellige typer alkaloider (2-en alkylamid og 2,4-dien alkylamid) gir motsatt effekt på transkripsjonsfaktor NF- $\kappa$ B som regulerer proinflammatorisk immunrespons ved infeksjon.

Det er også vist at alkaloider både absorberes fra munn og svelg og fra mage-tarmkanalen (Woelkart et al., 2005). Blodkonsentrasjonen av alkaloider øker raskere ved inntak av flytende ekstrakt enn ved inntak av tabletter/drops, men opptaket er høyt ved begge preparat typer (Guiotto et al., 2008). Guiotto fant også at et alkaloidekstrakt fra *E. purpurea* rot gi tt seks friske frivillige menn og kvinner, ga en ikke-doseavhengig reduksjon i plasmakonsentrasjonen av proinflammatoriske cytokiner IL-12p70, IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  og anti-inflammatorisk cytokin IL-10.

### Ketoalkener og ketoalkyner

I forhold til de andre kategoriene av innholdsstoffer er det gjort få aktivitetsstudier på ketoalkener og ketoalkyner fra *Echinacea*. Lipofilt, n-hexan, ekstrakt av de tre *Echinacea*-artene inneholder forskjellige mengder av disse. Mens *E. pallida* rotekstrakt inneholder mest ketoalkener og ketoalkyner, inneholder *E. purpurea* rotekstrakt og *E. angustifolia* rotekstrakt alkaloider som lipofile hovedkomponenter. Ketoalkener og ketoalkyner fra *E. pallida* har vist en cytotoxic effekt på humane cancer celler fra pankreas og colon (Chicca et al., 2008). Spesielt var det



pentadeca-(8Z,13Z)-dien-11-yn-2-one som hadde den høyeste doseavhengige aktiviteten. Ved å benytte Caco-2 celler (monolayer permeabilitet) ble det også vist at disse substansene sannsynligvis har høy biotilgjengelighet.

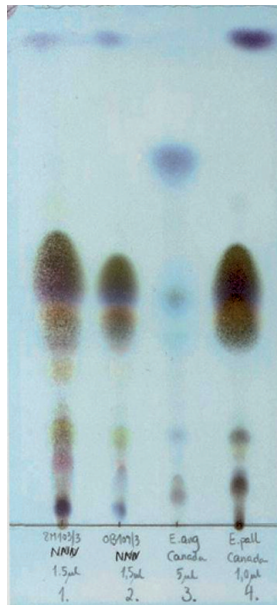
### Innholdsstoffer i blanding

Sikorisyre, polysakkarider og alkaloider isolert fra *E. purpurea*, blandet i forholdet 40:1000:4 og gitt oralt til rotter, viste stimulering av makrofag funksjonen i lunger og milt på en doseavhengig måte (Goel et al., 2002).

Et *Echinacea angustifolia* rot-ekstrakt inneholdende >4 % echinacosid, >5 % polysakkarider/glykoproteiner og <0,1 % alkaloider, har vist økt T-celle funksjon *in vitro* og senket *Candida albicans* induert dødelighet for normale og cyclosporin-A behandlede mus (Morazzoni et al., 2005).

Pillai og medarbeidere (2007) har vist at humane leukocytter *ex vivo* ble sterkt stimulert til proliferasjon og til å produsere immunstimulering og proinflammatoriske cytokiner ved påvirkning med forskjellige ekstrakter fra de tre *Echinacea*-artene. De viste dessuten at vannløselige substanser var sterkere immunmodulatorer enn de lipofile lavmolekylære komponentene. De diskuterte biotilgjengeligheten av de forskjellige substansene, og minnet om mulig påvirkning på lymfoid vev og antigen-presenterende dendritiske celler som finnes i epitelcellene i mage-tarmkanalen (også i munnhulen).

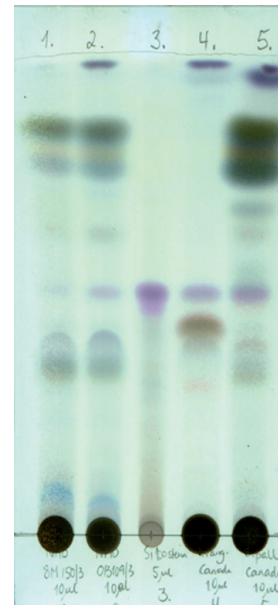
Et rotekstrakt av hver av de tre *Echinacea*-artene ble sammenliknet i forhold til påvirkning på det medfødte og selektive immunsystem hos mus. Rotekestrekte hadde arts-spesifikt innhold av alkaloider og kaffesyrederivater, der *E. angustifolia* ekstraktet inneholdt 10,2 % alkaloider og 0,6 % kaffesyrederivater (mest echinacosid og noe mindre cynarin), *E. pallida* ekstraktet inneholdt 1,8 % alkaloider og 1,1 % kaffesyrederivater (mest echinacosid og noe klorogensyre) og *E. purpurea* ekstrakt inneholdt 8,0 % alkaloider og 0,8 % kaffesyrederivater (mest sikorisyre). Mus fikk tilført et av ekstraktene eller tilsvarende blindprøve via sonde til magen en gang per dag i sju dager og ble immunisert med røde blodceller fra sau (sRBC) fire dager før innsamling av immunceller. De tre drogene produserte liknende, men likevel forskjellig effekt på immuncellepopulasjonen og cellenes biologiske funksjon, inkludert økt prosentvis mengde CD49+ og CD19+ lymfocytter i milt og økt NK («natural killer») celle cytotoxicitet. Alle tre



Figur 1. Tynnsjiktskromatografi Eterisk olje  
1) *E. angustifolia* NNN Batch 8M150/3  
2) *E. angustifolia* NNN Batch OB109/3  
3) *E. angustifolia*, Standard  
4) *E. pallida*, Standard



Figur 2. Tynnsjiktskromatografi Metanolekstrakt, hydrofile komponenter  
1) *E. angustifolia* NNN Batch 8M150/3  
2) *E. angustifolia* NNN Batch OB109/3  
3) Cynarin  
4) *E. angustifolia*, Standard  
5) *E. pallida*, Standard



Figur 3. Tynnsjiktskromatografi Metanolekstrakt, lipofile komponenter  
1) *E. angustifolia* NNN Batch 8M150/3  
2) *E. angustifolia* NNN Batch OB109/3  
3) 8-sitosterin  
4) *E. angustifolia*, Standard  
5) *E. pallida*, Standard

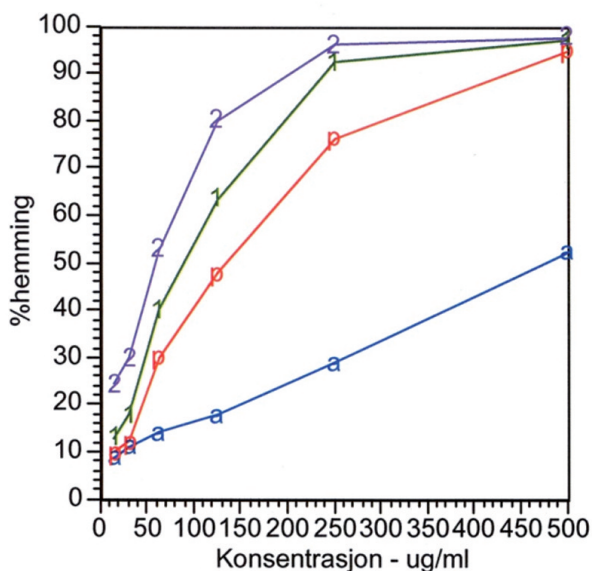
ekstrakter økte antistoff responsen mot sRBC. LPS-stimulerte milt-lymfocytter fra *E. angustifolia*- og *E. pallida*-behandlet mus viste en signifikant økning i T-celle proliferasjon. I tillegg ble det vist at *Echinacea*-behandling førte til en endret cytokinproduksjon i LPS-aktiverte milt-lymfocytter. Ekstraktene førte til økt interferon- $\gamma$  produksjon, men hemmet frigjøring av TNF- $\alpha$  og IL-1 $\beta$  fra LPS-stimulerte makrofager. Bare *E. angustifolia* og *E. pallida* viste økt produksjon av IL-4 og IL-10 (Zhai et al., 2007).

Et stort antall studier som viser immunmodulerende, antiviral, antifungal, antibakteriell, anti-inflammatorisk, sårhelende og annen aktivitet er utført på ekstrakter der innholdsstoffer ikke er angitt. Disse studiene er ikke kommentert.

### FORVEKSLINGER

Det er relativt godt kjent at det opp gjennom tiden har vært solgt en del *E. pallida* deklart som *E. angustifolia* (Bauer, 1998). Fagmiljøet farmakognosi ved Farmasøytisk institutt, har erfart dette. Innkjøpt *Echinacea angustifolia* ble undersøkt ved tynnsjiktskromatografi etter metoder publisert i den europeiske farmakopé (European Pharmacopoeia, vol 1:

251–252) og i «Plant drug analysis» (Wagner og Bladt, 1996), og sammenliknet med sertifisert standard plantemateriale av *E. angustifolia* og *E. pallida*. Figur 1, 2 og 3 viser tynnsjiktskromatografi av henholdsvis eterisk olje, hydrofile komponenter og lipofile komponenter. Det er kjent fra litteraturen at *E. angustifolia* inneholder mindre enn 0,1 % eterisk olje, mens *E. pallida* inneholder mer enn 2 %. Komponenter i oljen fra det innkjøpte plantematerialet sammenfaller med komponenter i oljen fra sertifisert standard *E. pallida*. Det er også kjent at *E. angustifolia* inneholder godt påviselige mengder med cynarin, mens *E. pallida* inneholder så små mengder av denne substansen at det må svært følsomme metoder til for å påvise den. Innkjøpt plantemateriale inneholdt ikke påvisbare mengder med cynarin. Figur 3 viser at *E. pallida* har mange flere lipofile komponenter enn *E. angustifolia* i dette systemet. De tynnsjiktskromatografiske metodene viser tydelig at de to rot drogene inneholder mange ulike innholdsstoffer som gir mulighet for identifikasjon, men som også kan forklare forskjell i påvirkning på immunologiske parametre. Det innkjøpte plantematerialet «*E. angustifolia*» var i dette tilfellet *E. pal-*



Figur 4.  
Komplementfikseringsaktivitet  
50°C vannekstrakt  
1) *E. angustifolia* NNN Batch  
8M150/3  
2) *E. angustifolia* NNN Batch  
0B109/3  
a) *E. angustifolia*, Standard  
p) *E. pallida*, Standard

lida. Figur 4 viser at 50°C vannekstrakt av de samme planteprøver har forskjellig påvirkning på komplement i en komplementfikseringstest beskrevet av Michaelsen og medarbeidere (2000). Figuren viser at dette vannekstraktet fra *E. pallida* har større påvirkning på komplementsystemet ved lavere konsentrasjoner enn tilsvarende vannekstrakt fra *E. angustifolia*. Forsøket viser én type ekstrakt i en testmetode, og betyr ikke at den ene planten er mer effektiv i forhold til for eksempel forkjølelse. Men det viser igjen at de to rotdrogene er ulike og har ulik aktivitet i en biologisk testmetode.

#### KLINISKE STUDIER

Flere hundre kliniske studier på *Echinacea* er utført gjennom tidene, noen viser effekt ved øvre luftveisinfeksjoner og andre ikke. De fleste viser positiv effekt, men studiene er ofte av dårlig kvalitet. Man antar også at det er en del underrapportering av negative resultater.

Raknes og Småbrekke mener i en oversikt (2006) at *Echinacea* hverken har noen effekt ved forbygging eller behandling av øvre luftveisinfeksjoner, og at det ikke er faglig eller økonomisk grunnlag for å gjennomføre flere studier. Raknes og Småbrekke legger mye vekt på en klinisk studie utført av Turner og medarbeidere (2005). Dette er en studie der friske frivillige som var eksperimentelt eksponert med rhinovirus, ble behandlet med ekstrakter av *E. angustifolia*. Studien viser ingen signifikant effekt. Raknes sier dette er den største og metodologisk mest robuste kliniske utprøvingen av *Echinacea* spp. I litteraturen går studien for å være meto-

disk god, men forfatterne har fått kritikk for å ha benyttet *Echinacea angustifolia*. Denne arten er den av de tre omtalte *Echinacea*-artene, som ikke anerkjennes for medisinsk bruk av ekspertpanelet «The German Commission E» fordi det finnes for lite dokumentasjon. I tillegg har forfatterne av studien fått kritikk for å ha brukt i underkant av en tredjedel av dosen som er normaldosens angitt i en WHO monografi for «*Radix echinacea*» (WHO, 1999). Dessuten, i det ekstraktet som skulle inneholde mest kaffesyrederivater, fant de ikke hovedkaffesyrederivatet echinacosid, noe som kan så tvil om ekstraksjonsbetingelsene eller utgangsdrogen.

Shah og medarbeidere (2007) har i en meta-analyse undersøkt 14 studier som ble vurdert å være av akseptabel kvalitet (av totalt 73 kliniske studier) for å vurdere om *Echinacea* kan ha effekt på hyppigheten og varigheten av vanlig forkjølelse. De fant at *Echinacea* både reduserer antall tilfeller og varigheten av vanlig forkjølelse. Disse forfatterne mener også at *Echinacea* har en profylaktisk effekt ved vanlig forkjølelse. De mener å se at *Echinacea* virker bedre på forkjølelser grunnet andre virus enn rhinovirus.

I The Cochrane Library er det i 2008 publisert en fornyet oversikt der det vurderes om *Echinacea* virker profylaktisk eller terapeutisk ved vanlig forkjølelse (Linde et al., 2008). Tjueto akseptable sammenlikningsstudier blir vurdert, og forfatterne kommer til at profylaktisk behandling sannsynligvis ikke er effektiv, men de sier at overjordisk del (herba) av *Echinacea purpurea* kan se ut til å ha en effekt ved behandling på et tidlig stadium av vanlig

forkjølelse hos voksne.

Vanligvis setter forfattere av oversiktsartikler og meta-analyser høye krav til kliniske studier for å inkludere dem i sin vurdering. Når det gjelder kliniske studier på *Echinacea*, er det dessverre vanlig at forfatterne behandler *Echinacea*-preparater produsert fra forskjellig art, forskjellig plantedel og med forskjellige innholdstoffer, som like.

#### KONKLUSJON

Det er klare variasjoner i innhold av polysakkarider, glykoproteiner, kaffesyrederivater og alkaloider, stoffer assosiert med biologisk aktivitet, i de tre *Echinacea*-artene *E. purpurea*, *E. pallida* og *E. angustifolia*. Eksempler på tynnsjikt-kromatografi av ekstrakter fra disse artene viser i tillegg store variasjoner i innhold av andre substanser. *In vitro*-studier på flere forskjellige enkeltstoffer eller grupper av stoffer isolert fra de tre artene har vist effekt på en eller flere immunologiske parametre. Monocytter og makrofager ser ut til å være de celletypene som responderer mest. Effekt sees av både vannekstrakter og alkoholekstrakter. Det er ikke identifisert én enkelt substans eller en enkelt gruppe innholdstoffer fra *Echinacea*-arter som er assosiert med en medisinsk effekt. Ulikheter i innholdstoffer og biologisk aktivitet må få konsekvenser for vurdering av kliniske studier. Skal man trekke bastante (positive eller negative) konklusjoner av kliniske studier med *Echinacea*-preparater, må det foreligge data fra flere sammenliknbare studier med én bestemt art. Det må benyttes ett godt definert plantepreparat der ekstraksjonsbetingelser og innhold av alle de antatt virksomme substanser er vel beskrevet. Dessuten må type pasientgruppe og type infeksjon som skal detekteres være nøye definert. Egentlig burde disse studiene sammenliknes med identiske studier på isolerte enkeltsubstanser fra samme droge. I tillegg må alle regler for metodisk godt oppsett av kliniske studier følges, med nok pasienter til å få statistisk signifikante resultater, og et nøye regime for når, hvordan og hvor mye preparat som skal tas. I de kliniske studier som er gjort på *Echinacea*-preparater mangler det mye på at dette er tilfelle.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Manuskriptet ble mottatt 30. april 2009 og godkjent 20. juni 2009.

Fagredaktør Berit Smestad Paulsen.

Referanselisten finnes på [www.farmatid.no/id/2521](http://www.farmatid.no/id/2521)