

Wisselwerking immunosuppressiva en homeopathie, fytotherapie & voedingssupplementen

Gerda Weits, farmakundige
Communicatiespecialist
09-06-2022

bijwerkingen
centrumlareb





Homeopathie

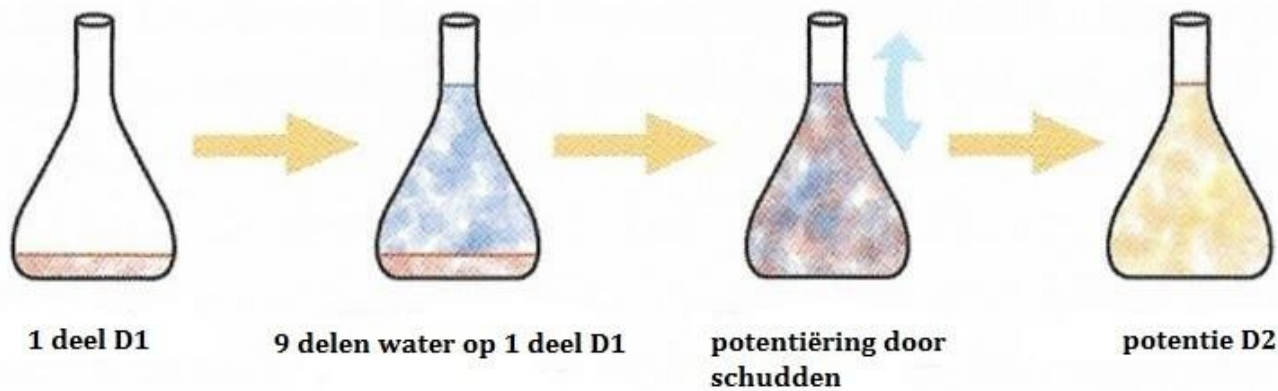
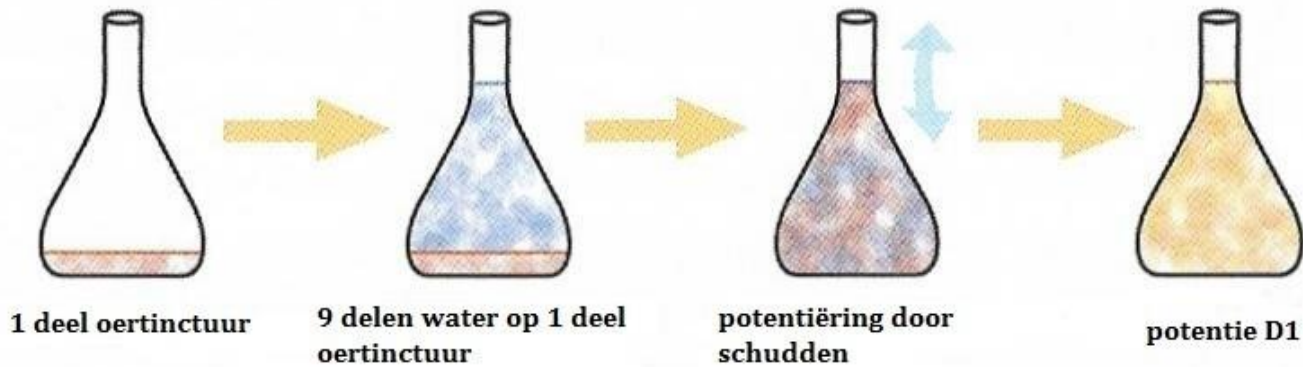
- 1796, Samuel Hahnemann
- Twee principes:
 - Gelijksoortigheidsbeginsel
 - Sterker werkzaam bij verdunnen



Homeopathie

- Homeopathica → **potentiëringen**
- Een **oertinctuur** is een geconcentreerd extract van minerale, plantaardige etc oorsprong
- Een oertinctuur wordt aangeduid met **D0** of **Ø**.

Homeopathie



→ enzovoort, enzovoort





Homeopathie registratie

- Sinds **1 januari 2002** moeten homeopathische geneesmiddelen zijn geregistreerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- CBG kijkt alleen naar **veiligheid** niet naar werkzaamheid

Kruiden(genees)middelen





Fytotherapeutica

- **Fytotherapeutica** zijn geneesmiddelen die als actieve bestanddelen uitsluitend planten, delen van planten of plantenmaterialen of combinaties daarvan bevatten, in ruwe of bewerkte staat.



Registratie Fytotherapeutica

- **Warenwetbesluit Kruidenpreparaten**
- De Warenwet verbiedt het voeren van **medische claims**, maar staat het gebruik van gezondheidsclaims toe, mits de consument daarbij niet misleid wordt
- De Warenwet vereist dat deze kruidenproducten veilig zijn, maar er vindt **geen verplichte veiligheidstoetsing** plaats voordat ze op de markt komen



Registratie Fytotherapeutica

- Enkele geregistreerde geneesmiddelen met een plantaardige basis
 - *Ginkgo biloba* Tavonin[®], indicatie claudicatio intermittens. Etalagebenen door slagaderverkalking.
 - *Sint Janskruid* Hyperiplant[®], voor milde depressie)



Registratie Fytotherapeutica

- Bij registratie als traditioneel kruidengeneesmiddel
→ bij deze producten wordt de werkzaamheid niet klinisch getoetst, maar gebaseerd op langdurig gebruik en ervaring



Veiligheidsbewaking – rol van Lareb

- **Geregistreerde (traditionele) kruidengeneesmiddelen** -> CBG
- **Ongeregistreerde** preparaten die onder de Warenwet vallen
-> Voedsel en Waren Autoriteit (VWA)
- Verdenking dat geneesmiddelen zijn toegevoegd aan een ongeregistreerd product -> Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)
- Alle meldingen ook gedeeld met EMA en WHO databank

Intrinsieke en extrinsieke causaliteit

- Intrinsiek
 - Farmacologische plausibiliteit
 - Kinetiek, chemische structuur
 - latentietijden, dechallenge
 - co-medicatie
 - Patiëntgebonden
 - indicatie, co-morbiditeit
 - metabolisme van het geneesmiddelen
- Extrinsiek
 - Literatuur, achtergrondincidentie, databanken

Causaliteitsbeoordeling kruidenmiddelen

- Fytotherapeutica soms meerdere bestanddelen met verschillende farmacologisch actieve stoffen
- Eén plantensoort kent vaak meerdere alledaagse namen
- Er kunnen ook ongedeclareerde Westerse geneesmiddelen zijn toegevoegd
- Vervuilingen met b.v. zware metalen zoals lood kunnen klachten geven

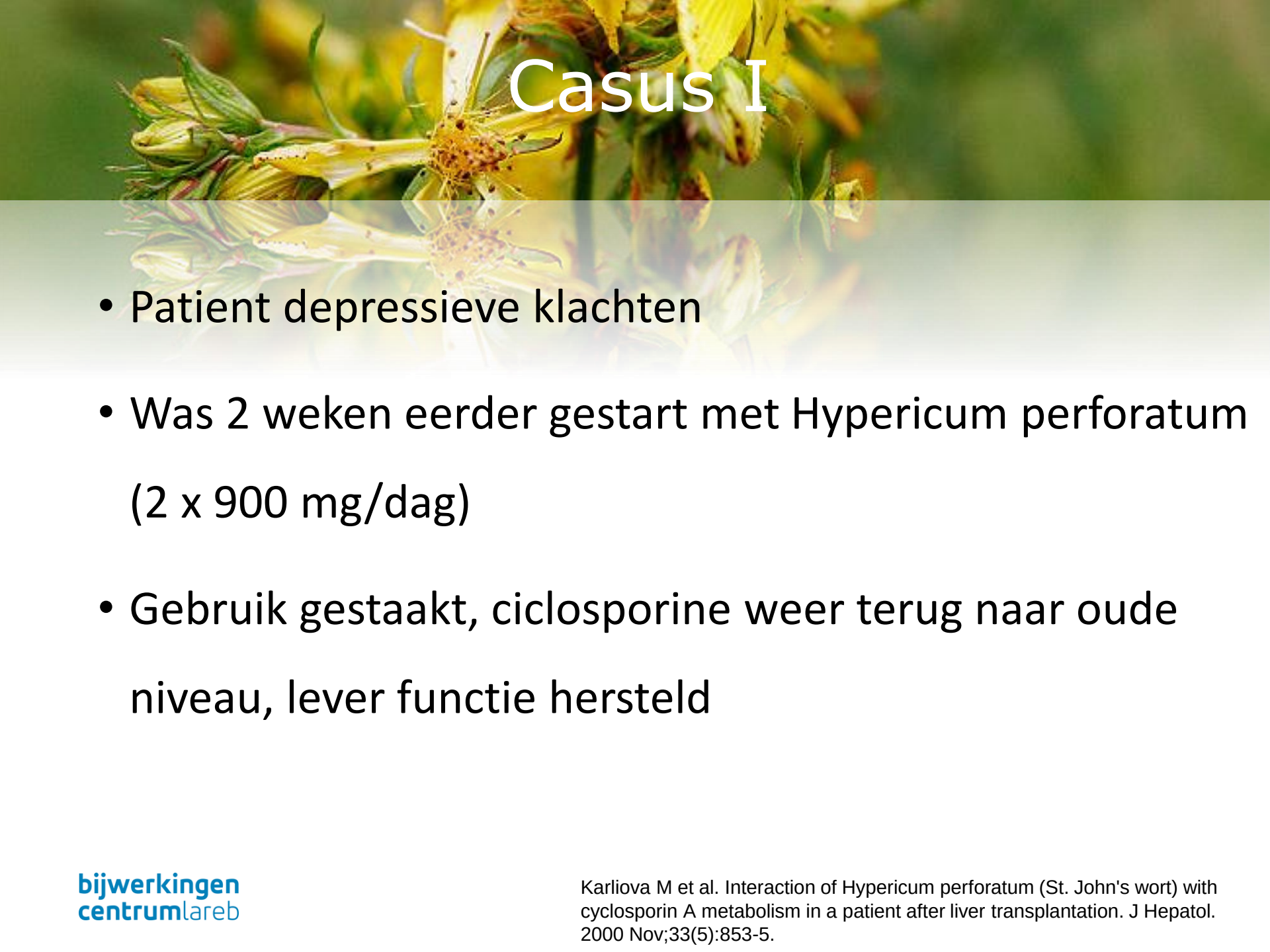
Hypericum perforatum





Casus I

- M, 63, cyclosporin A
- Levertransplantatie na lever cirrose
- Na 14 maanden acute, ernstige afstotingsverschijnselen, afname ciclosporine bloodlevels
- Extra ciclosporine + cortico's → bijwerkingen



Casus I

- Patient depressieve klachten
- Was 2 weken eerder gestart met Hypericum perforatum (2 x 900 mg/dag)
- Gebruik gestaakt, ciclosporine weer terug naar oude niveau, lever functie hersteld



Casus II en III

- Patiënten V, 44 niertransplantatie en V, 29 nier- en pancreas transplantatie
- Beide behandeld met ciclosporine
- Gebruik Hypericum perforatum
- Opeens afstotingsverschijnselen?

Casus II en III

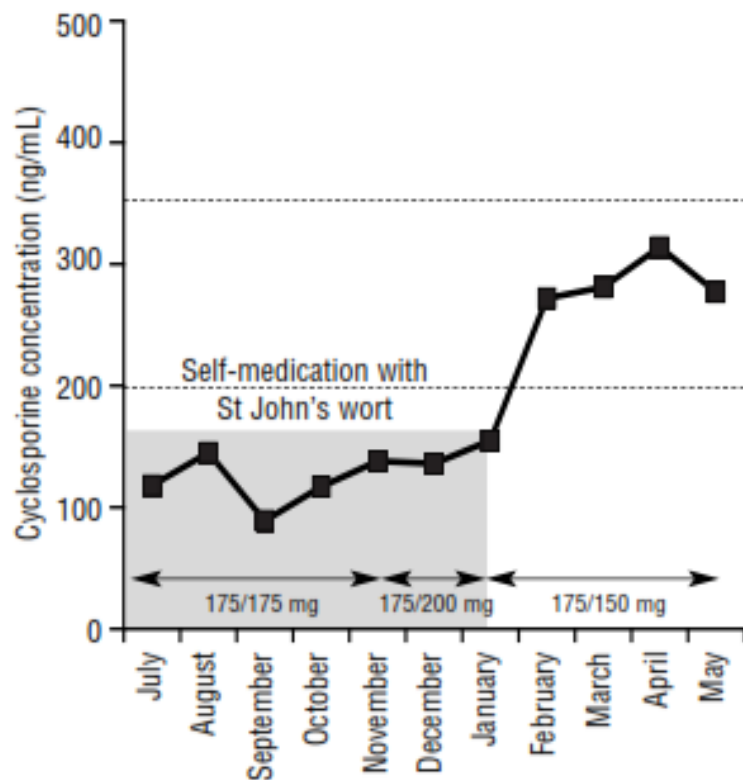


Figure 1 Case report 1: cyclosporine trough concentrations (July 1999 - May 2000) self-medicating with St John's wort (dotted lines indicate desired cyclosporine therapeutic range)

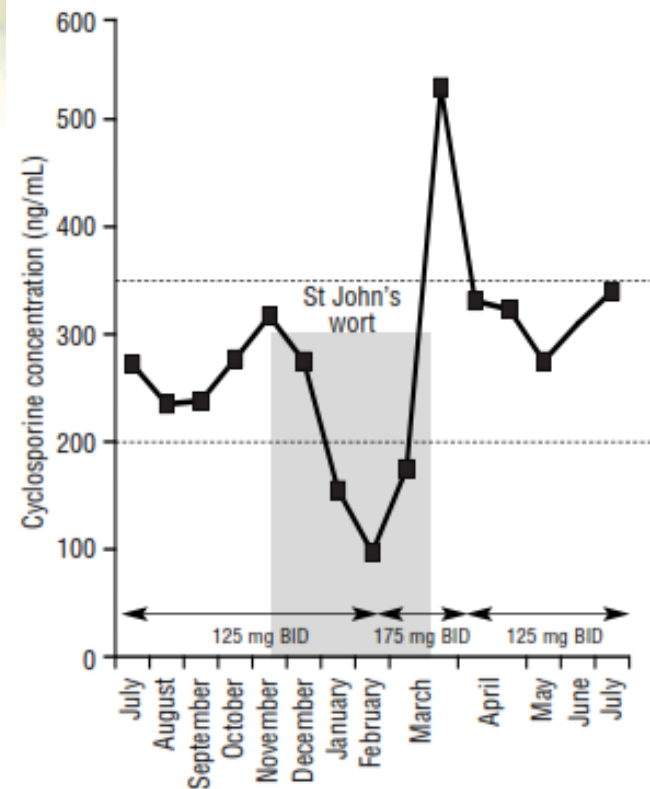


Figure 2 Case report 2: cyclosporine trough concentrations (July 1998 - July 1999) self-medicating with St John's wort (dotted lines indicate desired cyclosporine therapeutic range).

BID indicates twice daily

Casus II en III

Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van (genees)middeleninteracties met CYP-enzymen.

	Invloed op betrokken CYP-enzym	
	CYP-enzym remmer (Genees)middel B	CYP-enzym inductor (Genees)middel C
	CYP-enzymactiviteit ↓	CYP-enzymactiviteit ↑
(Genees)middel A dat door CYP-enzym gedeactiveerd of geëlimineerd wordt	 Risico op (toxische) overdosering A	 Risico op sub-therapeutische dosering A
(Genees)middel D dat door CYP-enzym geactiveerd wordt	 Risico op sub-therapeutische dosering D	 Risico op (toxische) overdosering D

Interactie tussen (genees)middelen (A, B, C en D) en de gevolgen die afhankelijk zijn van CYP-enzymremming of CYP-enzyminductie (door B en C) én van hoe middelen (A en D) gemetaboliseerd worden

Tabel 1 Beknopt overzicht van geneesmiddelen die met sint-janskruid interacteren.

interacterend geneesmiddel	mechanisme	effect	klinische relevantie ²
hiv-proteaseremmers (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	inductie van CYP3A4 (indinavir ook via P-glycoproteïne) ^{15,52}	lagere bloedspiegels hiv-medicatie	zeer ernstig
immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus)	inductie van CYP3A4 en P-glycoproteïne ¹⁵	lagere bloedspiegels immunosuppressiva, afstoting van getransplanteerde organen is beschreven	zeer ernstig
hiv non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) (efavirenz, nevirapine, delavirdine)	inductie van CYP3A4 ^{15,2}	lagere bloedspiegels hiv-medicatie	zeer ernstig
oncolytica (imatinib, irinotecan)	irinotecan inductie van CYP3A4, imatinib inductie van CYP3A4 en P-glycoproteïne ¹⁵	lagere bloedspiegels oncolytica	ernstig
antimycotica voor systemisch gebruik (voriconazol)	inductie van CYP3A4 en CYP2C19 ^{15,2}	op korte termijn kleine toename voriconazolspiegel, na 15 dagen sterke afname spiegel voriconazol ^{15,53}	ernstig
antidepressiva	farmacodynamisch effect, gelijktijdige remming van serotonine (5-HT-) heropname ^{15,52}	bij combinatie met antidepressiva met serotonineheropnameremmende eigenschappen (o.a. paroxetine, sertraline en trazodon) zijn symptomen van het serotonerge syndroom gemeld ^{15,2}	matig ernstig tot zeer ernstig
orale anticonceptiepill	inductie van CYP3A4 ^{15,52}	bij gelijktijdig gebruik van <i>Hypericum perforatum</i> extract en de orale anticonceptiepill kan er sprake zijn van een verminderde bescherming tegen zwangerschap. Dit is gebaseerd op meldingen van doorbraakbloedingen en zeer incidenteel van gevallen van zwangerschap ¹⁵	niet ernstig – matig ernstig
tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline)	amitriptyline via CYP en P-glycoproteïne, nortriptyline via CYP3A4 en CYP2C19 ¹⁵	lagere bloedspiegels amitriptyline en in mindere mate nortriptyline ¹⁵	matig ernstig voor amitriptyline
digoxine	inductie van P-glycoproteïne	lagere bloedspiegels digoxine (in theorie wel klinisch relevant, informatie over interactie op basis van studies bij gezonde vrijwilligers) ^{15,54,55}	niet ernstig – matig ernstig



Interacties

- In bijsluiter door CBG geregistreerd product worden interacties beschreven
- In veel bijsluiters van ongeregistreerde producten GEEN info over interacties

Sint-janskruid - reactie minister 2018

Achtergrond 22-01-2018 1x gedeeld 3 reacties [Print dit artikel](#)



Naar aanleiding van de uitzending van Radar op 22 jan Medische Zorg en Sport, Bruno Bruins, de ondersta

bijwerkingen
centrum lareb

2021

 MELD EEN BIJWERKING

CONTACT



[Home](#) > [Nieuwsoverzicht](#) > [Zoekresultaten](#) > [Verplichte waarschuwing bij Sint-janskruid](#)

Verplichte waarschuwing bij Sint-janskruid

12-04-2021

Meldingen Lareb

Bijwerkingencentrum Lareb informeerde het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit over [57 meldingen van bijwerkingen bij Sint-janskruid](#). In [een artikel in het Pharmaceutisch Weekblad](#) beschrijft Lareb ruim zeventig meldingen bij gebruik van producten met Sint-janskruid.

En andere kruidenmiddelen?

Evidence	Product	Mechanisme	Effect
In mensen (case-reports, studies)	Hydrastis canadensis L. - Canadese geelwortel	Strong in vitro inhibition of CYP2C9, 2C19, 3A4, 2D6	Stijging ciclosporine spiegels
		Citrus aurantium – Pomerans (bittere sinaasappel)	Stijging ciclosporine spiegels (matig) + stijging felodipine spiegels(sterk)
Dierstudies/ in vitro data	Ginkgo (Ginkgo biloba)	Ginkgolic acids I en II inhiberen CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 in vitro.	Stijging diltiazem spiegels beschreven, voor andere gnm onduidelijk
			
	Peper (Piper nigrum, P. cuheba)	Inhibitie CYP3A4, G-glycoproteine	Stijging ciclosporine, tacrolimus, digoxin verwacht
			
	Cranberry	Inhibitie CYP3A4	Stijging spiegels CYP3A4 substraten, b.v. calcium antagonisten (nifedipine), maar effect niet gezien voor ciclosporine
			

Review Article: Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb–drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John’s Wort – and beyond! NEPHROLOGY 2008; 13, 337–347



Interactie met Tumeric

- Man, 56 levertransplantatie gehad, gecompliceerd door afstotings-verschijnselen
- Behandeld met Tacrolimus 0.5 mg 2dd
- Komt op SEH met toenemend oedeem en creatinine level toegenomen tot 4.2 mg/dL (was 7 dagen eerder 1.5 mg/dL, normaal waarde 0.6-1.3 mg/dL).
- Tacrolimus spiegel was verhoogd 29.9 ng/mL



Interactie met Tumeric

- Was sinds 10 dagen begonnen om >15 lepels tumeric aan zijn eten toe te voegen
- Tacrolimus wordt gemetaboliseerd door CYP P450 3A4 enzymen
- In ratten gaf tumeric remmende werking CYP P450 3A4 enzymen
- Beloop en bloedspiegels aanwijzing voor (eerder onbeschreven) farmacokinetische interactie in patiënt

Voedingssupplementen

- Bedoeld als aanvulling op de normale voeding
- Denk hierbij aan vitamine- en mineraalsupplementen, visoliecapsules, kruiden- en aminozuurpreparaten
- Voedingssupplementen bevatten een geconcentreerde bron aan één of meerdere microvoedingsstoffen of andere stoffen met een voedingskundig of fysiologisch effect
- Warenwet

Vitaminen

- Vitaminen zijn voor de mens essentiële organische verbindingen, die niet of in onvoldoende hoeveelheden door het lichaam kunnen worden gevormd
- Er zijn vier vetoplosbare vitamines – A, D, E en K – en negen wateroplosbare: thiamine (B1), riboflavine (B2), nicotinamide (B3), pantotheenzuur (B5), vitamine B6 (pyridoxine), foliumzuur (B11), biotine (B7, H), vitamine B12 (cobalamine) en vitamine C (ascorbinezuur)

Vitamine - tekort

- Vitaminetekort kan primair zijn als gevolg van onvoldoende inname
- Secundair: de inname via de voeding lijkt voldoende, maar er komt onvoldoende vitamine in de juiste vorm beschikbaar in het lichaam → b.v. vitamine B12 tekort bij de ziekte van Crohn

Casus: ontregelde stolling

- V, 85
- Medicatie: multivitamine (calcium, vitamine D, vitamine K), acenocoumarol, candesartan/hydrochloorthiazide
- *“vanaf eind 2014 was de antistolling van mijn 85jarige moeder moeilijk te regelen. Ze moest vaker geprikt worden dan en de dosering acenocoumarol was hoger dan voorheen”*
- *“Ze was niet gewaarschuwd voor een effect op antistolling en dit stond niet in de bijsluiter”*

Vitamine K

- Vitamine K of fylochinon is nodig voor een goede **bloedstolling** en mogelijk ook voor de aanmaak van botten
- Van vitamine K is in Nederland **geen** ADH vastgesteld
- Door een Amerikaanse commissie wordt een aanbeveling gedaan **90 tot 120 mcg per dag**

Vitamine K

- Verschillende vitamine K producten op de markt
→ doseringen van 35-100 μg vitamine K, tot een dagdosering van 1 mg
- Mensen die bloedverdunners of antistollingsmiddelen gebruiken, moeten oppassen met meer dan **100 microgram** vitamine K → Dit kan de werking van het antistollingsmiddel verminderen

Casus gevoelsstoornis

- V, 71
- Gebruikte 13 jaar 1dd voedingssupplement One Daily OAV®
→ o.a. 25 mg **vitamine B6**
- Geleidelijk gevoelsstoornis (perifere neuropathie)
- Bloedspiegelbepaling → vit B6-gehalte van 528 nmol/L
gevonden (ref waarde = 51-183 nmol/L)
- Stopt → vit B6 spiegel daalt naar 156 nmol/L

Vitamine B6 en neuropathie

- > 100 meldingen periphere neuropathie bij vitamine B6 in (multi)vitamine preparaten
- Preparaten met **1.4 mg tot 100 mg** of aangeduid als **200%-4000% ADH**
- Referentie waarden 51-183 nmol/L → hoogst gemelde waarde 3480 nmol/L

Vitamine B6 en neuropathie

- De dagelijkse behoefte vitamine B6 hangt samen met de eiwitinname en bedraagt voor een volwassene 1,1 – 1,3 mg per dag.
- De gemiddelde Nederlander krijgt met zijn voeding per dag 1 – 2 mg vitamine B6 binnen.
- Maximale aanbevolen dosering **21 mg / dag**



© Klaas van der Weij

Beenblessure Sven Kramer was te wijten aan te veel vitamine B6

Sven Kramer heeft vijf jaar geleden een zenuw-beschadiging aan zijn rechterbeen opgelopen. Volgens medisch specialisten van ziekenhuis Gelderse Vallei gebruikte hij te veel vitamine B6. De zogeheten B6-intoxicatie was een van de kwalen die de allrounder een winter lang het schaatsen belette. Kramer slikte hoge doseringen van het supplement op advies van orthomoleculair therapeut Dirk Zoutewelle.

Illegale Geneesmiddelen en producten



Casus: Jamu Tradisional Super Mandau

- 62-jarige vrouw met pijnklachten (rug)
- Op aanraden kennissen 2dd Indonesische thee
- Preparaat gekocht in NL toko



Bijwerking

- Na circa drie weken → hevige buikpijn, maagpijn, misselijkheid en diarree
- Behandeling met butylscopolamine en metoclopramide
- Kruidenthee gestopt → positieve dechallenge
- De pijnklachten aan de gewrichten komen weer terug.

De apotheek vindt het beloop van deze klachten verdacht!

Mogelijk een Westers middel aan de thee toegevoegd?

Analyse

- Lareb ontvangt monster van de kruidenthee, en stuurt het op voor analyse
- Thee bevat:
 - dexamethason (corticosteroid)
 - chloorfeniramine (antihistaminicum)
 - fenylbutazon (NSAID voor beperkt aantal indicaties)

Illegale Geneesmiddelen in kruidenpreparaten

Pijnstillers aangetroffen in kruidenpreparaat Montalin

07-05-2021

Mensen die het kruidenpreparaat Montalin gebruiken kunnen zonder dat ze het weten hoge doseringen pijnstillers binnenkrijgen. Hiermee wordt de kans op bijwerkingen groter. Ook wanneer Montalin tegelijkertijd met andere medicatie wordt ingenomen kan dit leiden tot gevaarlijke situaties.

Uit onderzoek blijkt dat het kruidenpreparaat Montalin naast kruiden ook pijnstillende geneesmiddelen bevat. Deze pijnstillers zijn illegaal toegevoegd en worden niet vermeld op de verpakking.

Illegale Geneesmiddelen in kruidenpreparaten

Illegale geneesmiddelen in afslankmiddel Sulami gevonden

22-12-2021

Mensen die Sulami (Susut alami) gebruiken krijgen zonder dat ze het weten illegale geneesmiddelen binnen. Hiermee lopen ze kans op bijwerkingen. Ook wanneer Sulami tegelijkertijd met andere medicatie wordt ingenomen kan dit leiden tot gevaarlijke situaties.

Uit onderzoek blijkt dat het kruidenpreparaat Sulami naast kruiden ook de illegale geneesmiddelen sibutramine en canrenone bevat. Deze worden niet vermeld op de verpakking.

Sulami is een afslank kruidensupplement uit Indonesië. In Nederland is het middel te koop via webshops. Volgens de productinformatie is het een 100% kruidenpreparaat met zes verschillende kruiden.

Dank voor jullie aandacht!

G.weits@lareb.nl

Gerda Weits, farmakundige
Communicatiespecialist
09-06-2022

bijwerkingen
centrumlareb

