



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Interacties tussen kruiden en geneesmiddelen

Sint Janskruid

RIVM briefrapport 090425001/2013
B. Tiesjema et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Interacties tussen kruiden en geneesmiddelen

Sint Janskruid

RIVM briefrapport 090425001/2013

B. Tiesjema et al.

Colofon

© RIVM 2013

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Gitte Tiesjema
Lianne de Wit
Esther Brandon
Suzanne Jeurissen
Nicolette Kupper
Cornelle Noorlander
Henk van Kranen

Contact:
H.J. van Kranen
VPZ-P&V
henk.van.kranen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van NVWA, in het kader van Kennisvraag 9.4.25

Rapport in het kort

Interacties tussen kruiden en geneesmiddelen: Sint Janskruid

Mensen gebruiken steeds vaker kruidenpreparaten als voedingssupplement om hun gezondheid te bevorderen. Dit gebeurt als zelfmedicatie, soms als aanvulling op een behandeling met reguliere geneesmiddelen. De kruidenpreparaten mogen volgens de Warenwet in principe niet schadelijk zijn. In combinatie met reguliere medicijnen kan echter een interactie ontstaan die de werking van geneesmiddelen kan versterken of kan verminderen. Dit kan ongewenste gevolgen voor de gezondheid hebben.

Het RIVM heeft in opdracht van de Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA) een top tien samengesteld van kruidenpreparaten waarvan de interactie met geneesmiddelen mogelijk gezondheidsrisico's kan veroorzaken. De lijst bevat onder andere Sint Janskruid, knoflook, ginkgo biloba, valeriaan, geelwortel en groene thee. Daarnaast worden voorstellen gedaan hoe de resultaten kunnen worden gecommuniceerd via de NVWA.

In dit onderzoek zijn de effecten van de interactie van de nummer één van deze lijst onderzocht: Sint Janskruid – de overige negen volgen de komende jaren. Van Sint Janskruid, dat veelal wordt gebruikt tegen innerlijke onrust en neerslachtigheid, zijn de meeste en ernstigste interacties bekend. Concreet verminderen ze de werking van een aantal geneesmiddelen die worden voorgeschreven bij de behandeling van onder andere schimmel- of virusinfecties in het lichaam, bij kanker (chemotherapie), en van middelen die het afweersysteem (zoals bij transplantaties) onderdrukken. De werking van bepaalde bewustzijns verlagende en bewustzijns stimulerende middelen wordt juist (ongewenst) versterkt. De ernst van deze bijeffecten is afhankelijk van zowel de dosis van de geneesmiddelen als de dosis van het kruidenpreparaat. Uit voorzorg wordt geadviseerd geen Sint Janskruid te gebruiken (in de vorm van thee of supplementen) bij het gebruik van deze medicijnen.

Vanwege de gevolgen van de interacties is het van belang dat consumenten, artsen en apothekers op de hoogte zijn van de eventuele risico's en elkaar hierover kunnen informeren. Hierin is verbetering gewenst om ongewenste interacties door het gebruik van kruidenpreparaten te kunnen voorkomen.

Trefwoorden: Kruiden, Geneesmiddelen, Interacties

Abstract

Interactions between herbs and medicines: St. John's wort

People are increasingly using herbal dietary supplements to improve a wide variety of health conditions. This takes the form of self-medication, sometimes supplemental to regular drug prescriptions. The Dutch Commodities Act prohibits the use of substances that pose a potential health risk. However, using herbal supplements in combination with prescribed medicines can cause an interaction that can either strengthen or decrease the efficacy of a medicine, with potentially adverse health effects.

The RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) by order of the NVWA (Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority), has compiled a 'top ten' list of herbs most likely to cause health risks as a consequence of herbal-drug interactions. This list includes St. John's wort, garlic, ginkgo biloba, valerian, turmeric and green tea. The RIVM also advises the NVWA on the most effective way to communicate these data.

In this report data are presented on the interactive effects of the number one on the list: St John's wort. The remaining nine herbs will follow in the near future. For St John's wort, most commonly used to alleviate mild to moderate depression, the largest number as well as the most serious interactions are documented. St. John's wort reduces the efficacy of a number of medicines prescribed for the treatment of fungal and viral infections, for cancer (chemotherapy) and for medicines used to suppress the immune system (in tissue transplants). In contrast, it can also strengthen (unintendedly) the effectiveness of a number of prescribed sedatives. The severity of these side effects depends on both the dose of the drug as well as the dietary herbal supplement. The precautionary advice is not to use St John's wort (either in tea or supplement form) in combination with these prescribed medicines.

Due to the potentially harmful effects of the drug interactions, it is important to inform consumers, physicians and pharmacists of the possible risks involved. They also should be able to inform each other about these aspects. Improvements should be promoted to avoid undesirable interactions with herbal dietary supplements.

Keywords: Herbs, Medicines, Interactions

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave – 5

Samenvatting – 6

1 Inleiding – 7

2 Materiaal en methoden – 9

3 Resultaten – 11

4 Conclusie en discussie – 19

5 Literatuur – 20

Samenvatting

Mensen gebruiken steeds vaker kruidenpreparaten als voedingssupplement om hun gezondheid te bevorderen. Dit gebeurt als zelfmedicatie, soms als aanvulling op een behandeling met reguliere geneesmiddelen.

Kruidenpreparaten mogen volgens de Warenwet niet schadelijk zijn. Echter, zowel nationaal als Europees is de wet en regelgeving voor kruidenpreparaten niet volledig. Een punt van zorg hierbij betreffen risico's voor de (volks)gezondheid als gevolg van mogelijke interacties tussen kruidenpreparaten en reguliere geneesmiddelen. Hierbij gaat het om combinaties waarbij onbewust de reguliere werking van medicijnen wordt versterkt of wordt verminderd. Dit wordt versterkt door het feit dat sinds de introductie van functionele voedingmiddelen en voedingssupplementen de grens tussen voeding en geneesmiddelen aan het vervagen is. Er is onvoldoende informatie voorhanden over de interacties tussen bioactieve componenten in voedingmiddelen, functionele voedingmiddelen en voedingssupplementen met geneesmiddelen. Dit geldt in het bijzonder voor kruidenpreparaten.

De NVWA heeft het RIVM gevraagd om deze problematiek voor de belangrijkste kruidenpreparaten in kaart te brengen en suggesties te doen om deze informatie via het internet zowel voor professionals als het publiek toegankelijk te maken. Hiertoe is na literatuuronderzoek een 'top tien' lijst van kruidenpreparaten opgesteld. Deze lijst bevat behalve Sint Janskruid, waarvoor verreweg de meeste en ernstigste interacties zijn beschreven, o.a ginkgo biloba, knoflook, geelwortel, valeriaan en groene thee. In dit briefrapport zijn voor Sint Janskruid de interacties met reguliere geneesmiddelen uitgewerkt in een datasheet waarbij de ernst van de interactie en de achtergrond van de interactie wordt weergegeven en een advies wordt gegeven over het gebruik van Sint Janskruid met deze geneesmiddelen.

Ten slotte worden concrete voorstellen gedaan hoe deze informatie kan worden opgenomen bij de kruidenpreparaten pagina van de NVWA website.

1 Inleiding

Het gebruik van kruidenpreparaten om hun mogelijke therapeutische of gezondheidsbevorderende werking is de laatste jaren sterk toegenomen in zowel Europa als daarbuiten (1, 2). Kruidenpreparaten worden veelvuldig gebruikt als voedingssupplement, voor (zelf)medicatie of als aanvulling op een behandeling met reguliere geneesmiddelen. In Nederland zijn enkele kruidenpreparaten, waaronder Sint Janskruid, ook als kruidengeneesmiddel geregistreerd. Gebruikers lijken er vaak van uit te gaan dat het gebruik van kruidenpreparaten weinig of geen risico's met zich meebrengt omdat het natuurlijke producten betreft. Echter, ook natuurlijke producten kunnen stoffen bevatten die schadelijke effecten op de gezondheid hebben. Daarnaast kan het gelijktijdige gebruik van kruidenpreparaten en geneesmiddelen tot interacties leiden. In sommige gevallen kunnen deze interacties gunstige effecten hebben. Echter, in de meeste gevallen wordt de therapeutische werking van de geneesmiddelen geremd of kunnen er schadelijke gezondheidseffecten optreden, bijvoorbeeld wanneer geneesmiddelen een smal therapeutisch venster (klein verschil tussen effectieve en toxische dosis) hebben.

Het is van groot belang dat zowel consumenten als artsen en apothekers op de hoogte zijn van deze risico's. In de geraadpleegde literatuur wordt echter regelmatig aangegeven dat de meeste patiënten het gebruik van kruidenpreparaten niet aan hun arts melden. Ook zouden artsen niet routinematig informeren naar het gebruik van kruidenpreparaten door hun patiënten. Een recent overzichtsartikel geeft aan dat in 2009 in de VS van de ongeveer 20% van de mensen die kruidenpreparaten gebruiken 20-30% gelijktijdig geneesmiddelen gebruikten (1). Slechts een derde van deze mensen meldde dit gebruik aan hun arts (3). Het is nog altijd niet duidelijk in welke mate deze cijfers representatief zijn voor de situatie in Nederland.

Indien van toepassing, wordt in bijsluiters van geneesmiddelen die in Nederland op de markt zijn doorgaans wel gewaarschuwd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (inclusief kruiden) die door bepaalde enzymen uit de CYP450 familie worden omgezet. De CYP3A, CYP2D6 en CYP3A families metaboliseren meer dan 75% van alle voorgeschreven geneesmiddelen. Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) wordt specifiek bij naam genoemd, omdat deze een effect heeft op de CYP3A4 omzettingroute (zie ook de bijsluiter, <http://db.cbq-meb.nl/Bijsluiters/h32887.pdf>). Op basis van de eerste indruk die wordt gewekt door rapportages van wetenschappelijk onderzoek en case studies lijkt er echter een aanzienlijk aantal andere kruiden te zijn dat mogelijk de werking en/of toxiciteit van geneesmiddelen kan beïnvloeden. Hier wordt de gebruiker van kruidenpreparaten niet of onvoldoende voor gewaarschuwd. Wel worden bijwerkingen of interacties door het gebruik van kruidenpreparaten sinds 2005 centraal geregistreerd in Nederland door het LAREB (4).

In de periode 2006-2010 is in het kader van strategisch onderzoek binnen het RIVM het project 'de Food-Pharma Interface' (FPI) uitgevoerd. In dit project werd in de volle breedte het 'grijze gebied' van effecten op (multifactoriële) aandoeningen van (combinaties van) voeding, voedingssupplementen, functionele voedingsmiddelen en geneesmiddelen onderzocht. Als proof of principle werd zowel vanuit bestaande kennis als experimenteel in kaart gebracht hoe combinaties van voeding, voedingssupplementen, functionele voedingsmiddelen en geneesmiddelen in staat waren om cholesterol niveaus in het bloed (als risicofactor voor hart- en vaatziekten) te beïnvloeden. Ook werd

bijgedragen aan een eerste literatuurverkenning over interacties tussen kruiden en geneesmiddelen (5), opgesteld op verzoek van VWS.

Dit briefrapport is feitelijk een vervolg hierop als gevolg van een toenemende zorg op dit gebied. Aanvullend hierbij is het de wens van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) om deze gegevens zowel voor de professionele zorgverleners als het publiek toegankelijk te maken middels een internet portaal.

Hiertoe heeft het RIVM in opdracht van de NVWA de interacties tussen kruiden en geneesmiddelen verder in kaart gebracht. Eerst is er op basis van een literatuuronderzoek een overzicht opgesteld van alle openbaar beschikbare informatie over interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen. Vervolgens is er een top 10 opgesteld van kruidenpreparaten met betrekking tot interacties met geneesmiddelen op basis van de ernst van de interacties. Tenslotte is er een overzicht (ook in het Engels beschikbaar) gemaakt waarin de interacties van Sint Janskruid met geneesmiddelen is uitgewerkt. Er is voor Sint Janskruid als test case gekozen omdat hiervoor verreweg de meeste maar ook vele ernstige interacties zijn beschreven. Omdat Sint Janskruid ook als kruidengeneesmiddel op de markt is kan direct een vergelijking van het gemaakte overzicht met de bijsluiter worden gemaakt ten aanzien van bruikbaarheid op een internet portaal.

2 Materiaal en methoden

- *Literatuuronderzoek*

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar beschikbare informatie met betrekking tot interacties tussen kruiden en geneesmiddelen. Hiertoe is via Pubmed gezocht naar reviews in de Engelstalige literatuur uit de periode 2008 tot en met 2012. De volgende zoektermen zijn hiervoor gebruikt:

- Interactions
- Herbs
- Drugs
- Supplements
- Herb-drug interactions
- Pharmacokinetics
- Pharmacodynamics

Daarnaast is het RIVM rapport 'Interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen' (5) gebruikt.

Afbakening: Er is voor gekozen om alleen de interacties mee te nemen die ook daadwerkelijk in de mens zijn aangetoond. Hiervoor moeten significante effecten gevonden zijn in minimaal 2 case studies, of in een klinische studie met meer dan 2 personen. Interacties die alleen zijn aangetoond in dierstudies en/of in *in vitro* experimenten zijn niet meegenomen. Ook theoretische interacties zijn niet meegenomen.

Alleen effecten gebaseerd op studies waarbij kruid en geneesmiddel in combinatie toegediend zijn worden meegenomen. Om er zeker van te zijn dat er daadwerkelijk sprake is van een interactie tussen kruid X en geneesmiddel Y, zijn gegevens afkomstig van studies waarbij een combinatie van meerdere geneesmiddelen en/of kruiden (zoals bij combi-preparaten) is toegediend niet meegenomen.

Alle verzamelde informatie over de interacties is gestructureerd weergegeven in een tabel (Excel bestand, 12.07.26 interactie resultaten.xls) en is zowel op aanvraag als op het internet portaal i.o. beschikbaar

- *Top 10 van kruidenpreparaten*

Op basis van de informatie uit het in 2012 opgestelde overzicht, enkele recente reviews (6-8) en een via het internet voor het RIVM toegankelijke database van [Natural Standard](#) is een lijst van kruidenpreparaten opgesteld. De selectie is gebaseerd op:

- Voorkomen in totaal overzicht (12.07.26 interactie resultaten.xls)
- Tabel 4 van Tsai et al. (7)
- Tabel I Shi & Klotz (6)
- Aangetoonde CYP3A4 modulatie (12.07.26 interactie resultaten.xls).

- *Datasheets*

Voor alle kruiden uit de top 10 zal een datasheet worden opgesteld die als basis gebruikt kan worden voor de informatie die voor het publiek beschikbaar gesteld zal worden via de website van de NVWA. De datasheets zullen in de komende 2 jaar aan opvolgende briefrapporten worden toegevoegd en beschikbaar gesteld op de NVWA website op dezelfde wijze als in dit 1^e briefrapport beschreven voor

Sint Janskruid. De informatie in de datasheets is bedoeld voor zowel professionals (artsen en apothekers) als consumenten (patiënten).

De datasheets bevatten de volgende informatie:

- De naam van het kruid
- Een eenvoudige samenvatting, bedoeld voor de consument
- De gezondheidsclaims van de fabrikant van het kruid en of deze claims al dan niet beoordeeld zijn door de European Food Safety Authority (EFSA)
- Een korte omschrijving van de interacties van het kruid met geneesmiddelen
- De achtergrond van het werkingsmechanisme van de gevonden interacties
- De geneesmiddelen waarvan een interactie is aangetoond met het kruid, gerangschikt naar ATC code (anatomische en therapeutische hoofdgroep). Hierbij is de potentiële ernst van het klinisch effect dat op kan treden door de interactie ingeschat aan de hand van de besliskaart interactiebeoordeling van het KNMP (KNMP, 2010). De potentiële ernst wordt weergegeven met een kleurcode, oplopend in ernst van groen (niet ernstig) naar rood (zeer ernstig):
A  , B  , C  , D  , E  , F .
- Een advies, met name bedoeld voor de professional, over gelijktijdig gebruik van het kruid met de in de datasheet genoemde geneesmiddelen
- De gebruikte referenties.

3 Resultaten

- *literatuurstudie*

Met de literatuurstudie zijn in totaal 93 interacties gevonden, van 22 kruiden, met 59 geneesmiddelen. De meeste interacties zijn gevonden met Sint Janskruid (38 geneesmiddelen in totaal). In niet alle gevallen is het duidelijk via welk mechanisme de interactie optreedt, maar de meeste gevonden interacties betreffen een effect op cytochrome P450 (CYP) enzymen en dan met name CYP3A4. Niet elke interactie heeft uiteindelijk ook een klinisch effect tot gevolg.

- *Toptien kruidenpreparaten*

Bij het opstellen van bijgaande 'top tien' van kruidenpreparaten is ook de beschikbaarheid op de Nederlandse markt betrokken. De 'top tien' van kruidenpreparaten ziet er op basis van het bovenstaande als volgt uit:

1. Sint Janskruid²
2. Zonnehoeft²
3. Knoflook
4. Kava³
5. Ginkgo²
6. Geelwortel²
7. Danshen
8. Amerikaanse ginseng²
9. Valeriaan¹
10. Groene thee¹

¹ komen alleen in Tabel 4 van Tsai et al. voor

² CYP3A4 interactie

³ KAVA is vanwege ernstige gezondheidsrisico's sinds 2002 verboden in de EU (<http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/kava-kava.aspx>). De betreffende wijziging van het warenwetbesluit in Nederland is in 2003 van kracht geworden. Op grond hiervan zal voor Kava geen datasheet worden gemaakt.

Consumptiegegevens konden bij de prioritering (nog) niet worden betrokken in verband met het ontbreken van structurele informatie in zowel de Nederlandse Supplementen database (NES) als de Voedselconsumptiepeilingen (VCP) in Nederland. Eventueel zouden aankoopgegevens (bijvoorbeeld via GFK) hier meer informatie in de toekomst over kunnen geven.

- *Datasheet*

Uitwerking datasheet Sint Janskruid	
Sint Janskruid / <i>Hypericum perforatum</i> / St. John's wort	
Samenvatting consument	
<p>Sint Janskruid kan van verschillende geneesmiddelen de werkzaamheid verminderen of juist versterken. De gevolgen hiervan zijn afhankelijk van het type geneesmiddel. Gezien de mogelijke effecten die kunnen optreden wanneer Sint Janskruid samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang de arts of apotheker altijd op de hoogte te brengen van het gebruik van producten (zoals supplementen of thee) die Sint Janskruid bevatten. In overleg met de arts/apotheker kan besloten worden of het product gebruikt kan blijven worden of niet. In het geval van de volgende groepen geneesmiddelen is de ernst van de effecten die kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik met Sint Janskruid zo groot dat het veiliger is om met het gebruik van Sint Janskruid te stoppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van schimmel- of virusinfecties in het lichaam, • geneesmiddelen bij kanker, • geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken, • bepaalde bewustzijnsverlagende en bewustzijnsstimulerende middelen (namelijk neurotransmitter heropname remmers). <p>(voor voorbeelden van zulke geneesmiddelen, zie '<i>Geneesmiddelen waarbij een interactie kan optreden met Sint Janskruid</i>')</p>	
Gezondheidsclaims fabrikant – bij innerlijke onrust, prikkelbaarheid, sombere stemming en neerslachtigheid – rustgevende eigenschappen	Beoordeeld door EFSA <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nee
Interacties met geneesmiddelen	
Inductie cytochroom P450 enzymen en transporters Sint Janskruid kan leiden tot de inductie van verschillende cytochroom P450 (CYP) enzymen en transporters. Door deze inductie kan de plasmaspiegel van een geneesmiddel die door een van de enzymen gemetaboliseerd wordt of door een van de transporters getransporteerd wordt lager en de werking verminderd zijn.	Remming heropname neurotransmitters Sint Janskruid remt de heropname van verschillende neurotransmitters in de hersenen. Hierdoor kan de werking van de neurotransmitter versterkt en verlengd worden. Bij gelijktijdig gebruik van andere neurotransmitter heropname remmers, kan dit effect versterkt worden.

Achtergrond werkingsmechanisme

Sint Janskruid leidt tot inductie van verschillende enzymen op meerdere manieren, namelijk door middel van activatie van PXR en door stabilisatie van mRNA.

Activatie PXR








Sint Janskruid (met name hyperforine) lijkt een activator te zijn van de pregnane X receptor (PXR). PXR reguleert de transcriptie van de volgende enzymen: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, SULT2A1. PXR is ook betrokken bij de inductie van de transporters P-glycoproteïne, MRP (multidrug resistance protein), en OATP2 (organic anion-transporting polypeptide 2). *In vivo* dierstudies en humane studies laten zien dat herhaalde inname van Sint Janskruid inderdaad een inductie van CYP3A4, CYP2C19 en P-glycoproteïne tot gevolg heeft. Dit leidt tot een hogere activiteit van het enzym of transporters. Dit kan vervolgens leiden tot een lagere plasmapijgel van geneesmiddelen die door deze enzymen gemetaboliseerd of door de transporters getransporteerd worden. Sint Janskruid lijkt *in vivo* echter geen effect te hebben op CYP1A2, CYP2D6 en CYP2C9.







Stabilisatie mRNA









Sint Janskruid induceert CYP2E1 door stabilisatie van het mRNA en eiwit, resulterend in een hogere enzymactiviteit. Dit heeft een lagere plasmapijgel van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2E1 tot gevolg.


Achtergrond werkingsmechanisme

Sint Janskruid (meer specifiek hyperforine) is een niet-specifieke remmer van de heropname van verschillende neurotransmitters in de hersenen (serotonine, noradrenaline, dopamine, GABA en glutamaat). Dit resulteert in een hogere concentratie van deze neurotransmitters in de synaptische spleet en daardoor een versterkte en langer durende werking van de neurotransmitter. Wanneer Sint Janskruid samen met andere neurotransmitter heropname remmers gebruikt wordt, kan een additief effect optreden, wat bijvoorbeeld het serotonerg syndroom kan veroorzaken.

Geneesmiddelen waarbij een interactie kan optreden met Sint Janskruid¹	
Inductie cytochroom P450 enzymen en transporters	Remming heropname neurotransmitters
A02 Middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen  <ul style="list-style-type: none"> • Omeprazol 	N05 Psycholeptica  <ul style="list-style-type: none"> • Buspiron
A10 Diabetesmiddelen  <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide 	N06 Psychoanaleptica  <ul style="list-style-type: none"> • Agomelatine • Bupropion • Citalopram • Clomipramine • Duloxetine • Escitalopram • Fluoxetine • Fluvoxamine • Mianserine • Mirtazapine • Moclobemide • Nefazodone* • Nortriptyline • Paroxetine
B01 Antithrombotica  <ul style="list-style-type: none"> • Acenocoumarol • Fenprocoumon • Warfarine* 	
C01 Cardica  <ul style="list-style-type: none"> • Digoxine • Ivabradine 	
C02 Antihypertensiva  <ul style="list-style-type: none"> • Debrisoquine* 	

1 De geneesmiddelen zijn gerangschikt naar ATC code (anatomische en therapeutische hoofdgroep). De lijst met geneesmiddelen heeft niet de pretentie compleet te zijn. De lijst bevat alle geneesmiddelen welke genoemd staan in de bijsluiter van de geregistreerde geneesmiddelen op basis van Sint Janskruid (Laif 900 en Hyperiplant) en in de geselecteerde peer-reviewed artikelen van Shi en Klotz, 2012; Borrelli en Izzo, 2009; Izzo en Ernst, 2009 en Hu et al., 2005. De potentiële ernst van het klinisch effect dat op kan treden door de interactie is ingeschat aan de hand van de besliskaart interactiebeoordeling van het KNMP (KNMP, 2010) en wordt weergegeven met een kleurcode, oplopend in ernst van groen (niet ernstig) naar rood (zeer ernstig): A , B , C , D , E , F . De ingeschatte ernst hangt zowel samen met de aandoening waarvoor het geneesmiddel wordt voorgeschreven als met de mate van interactie.

<i>C07 Beta-blokkers</i>		<ul style="list-style-type: none">• Sertraline• Trazodon• Venlafaxine
• Talinolol*		
<i>C08 Calciumantagonisten</i>		
• Nifedipine		
• Verapamil		
<i>C10 Antilipaemica</i>		
• Simvastatine		
• Atorvastatine		
<i>D11 Overige dermatologische preparaten</i>		
• Tacrolimus		
<i>G03 Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel</i>		
• Ethinylestradiol		
<i>G04 Urologica</i>		
• Finasteride		
<i>J02 Antimycotica voor systemisch gebruik</i>		
• Voriconazol		
<i>J05 Antivirale middelen voor systemisch gebruik</i>		
• Abacavir		
• Efavirenz		
• Indinavir		
• Nevirapine		

<i>L01 Oncolytica</i> <ul style="list-style-type: none">• Imatinib• Irinotecan		
<i>L04 Immunosuppresiva</i> <ul style="list-style-type: none">• Ciclosporine• Sirolimus• Tacrolimus		
<i>M03 Spierrelaxantia</i> <ul style="list-style-type: none">• Chlorzoxazone*		
<i>N01 Anaesthetica</i> <ul style="list-style-type: none">• Fentanyl• Propofol		
<i>N03 Anti-epileptica</i> <ul style="list-style-type: none">• Carbamazepine• Fenobarbital• Fenytoïne		
<i>N05 Psycholeptica</i> <ul style="list-style-type: none">• Alprazolam• Mefenytioïne*• Midazolam• Quazepam*• Zolpidem*		
<i>N06 Psychoanaleptica</i> <ul style="list-style-type: none">• Amitriptyline		

- Bupropion
- Nortriptyline

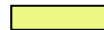
N07 Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel

- Methadon



R06 Antihistaminica voor systemisch gebruik

- Fexofenadine
- Theofylline



S01 Middelen voor oogheelkundig gebruik

- Erytromycine



* Niet geregistreerd als geneesmiddel in Nederland.

Advies

Sint Janskruid kan op verschillende manieren de werking van geneesmiddelen beïnvloeden: door de metabolisme snelheid van het geneesmiddel te veranderen (door inductie van enzymen via de pregnane X receptor (PXR) of door inductie van CYP2E1), of door een additief effect op de remming van de heropname van neurotransmitters in de hersenen te veroorzaken. De potentiële ernst van de effecten die optreden bij de interactie van Sint Janskruid met een geneesmiddel zijn onder andere afhankelijk van de indicatie van het geneesmiddel en van de mate van interactie, veelal bepaald door de dosis Sint Janskruid en de dosis van het geneesmiddel.

Wanneer een geneesmiddel voorgeschreven wordt dat een interactie zou kunnen hebben met Sint Janskruid is het belangrijk om na te gaan of de patiënt producten (zoals supplementen of thee) met Sint Janskruid gebruikt en of dit product gebruikt kan blijven worden.

Geneesmiddelen waarbij de interactie met Sint Janskruid is gebaseerd op remming van de heropname van neurotransmitters, hebben tot gevolg dat er hogere concentraties van neurotransmitters in de hersenen komen dan gewenst. Een te hoge concentratie neurotransmitters kan ernstige gevolgen hebben, zoals bijvoorbeeld het optreden van het serotonerg syndroom in geval van een te hoge concentratie serotonine. Daarom wordt bij deze geneesmiddelen aangeraden het gebruik van Sint Janskruid direct te staken.

Bij geneesmiddelen waarbij de interactie met Sint Janskruid is gebaseerd op inductie van enzymen via PXR of inductie van CYP2E1, is het resultaat van de interactie een lagere plasmaspiegel van het geneesmiddel en daardoor een verminderde werkzaamheid. De ernst van het klinisch effect is hierbij met name

afhankelijk van de indicatie waarvoor het geneesmiddel voorgeschreven is. In het geval van de volgende groepen geneesmiddelen is de ernst van de klinische effecten die kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik met Sint Janskruid van een dusdanig niveau dat het gebruik van Sint Janskruid gestaakt zou moeten worden: Antimycotica voor systemisch gebruik (J02), Antivirale middelen voor systemisch gebruik (J05), Oncolytica (L01) en Immunosuppressiva (L04). Voor de overige geneesmiddelgroepen wordt aangeraden per geval te bepalen of het gebruik van Sint Janskruid gecontinueerd kan worden. Hierbij moeten de voor- en nadelen van het gebruik van Sint Janskruid zorgvuldig tegen elkaar afgewogen worden. Wanneer besloten wordt tot gelijktijdig gebruik van het geneesmiddel met Sint Janskruid, wordt aangeraden de werkzaamheid van het geneesmiddel regelmatig na te gaan door controle van de plasmaspiegels of effectparameters van het geneesmiddel.







Referenties

- Bijsluiter Laif 900. <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h103963.pdf>
- Bijsluiter Hyperiplant. <http://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h32887.pdf>
- KNMP (2010). Besliskaart interactiebeoordeling. http://www.knmp.nl/downloads/producten-diensten/g-standaard-1/medicatiebewaking/Besliskaartinteracties_2010_november.pdf
- Rahimi R en Abdollahi M (2012). An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. Expert Opin Drug metab toxicol 8: 691-708.
- Shi S and Klotz U (2012). Drug interactions with herbal medicines. Clin Pharmacokinet 51: 77-104.
- Borrelli F and Izzo AA (2009). Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. The AAPS Journal 11: 710-727.
- Izzo AA and Ernst E (2009). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An updated systematic review. Drugs 69: 1777-1798.
- Sinz M et al. (2008). Current Industrial Practices in Assessing CYP450 Enzyme Induction: Preclinical and Clinical. The AAPS journal 10:391-400.
- Hu Z et al. (2005). Herb-drug interactions. A literature review. Drugs 65: 1239-1282.
- Müller WE. (2003). Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy. Pharmacol res 47: 101-109.

4 Conclusie en discussie

Ernst van de interacties

Het is de wens van de NVWA om systematisch de qua consumptie meest relevante kruiden(preparaten) en qua gezondheidseffecten ernstigste interacties tussen kruiden en geneesmiddelen in kaart te brengen. Hierbij wordt aanbevolen om indien mogelijk een kwalitatieve indicatie (bv graduele kleurindicaties) over de ernst van de interacties op te nemen, bij voorkeur door aan te sluiten bij bestaande indicatiesystemen. Vanwege het ontbreken van consumptiegegevens van zowel Sint Janskruid als ook van de andere 'top tien kruiden' kon dit aspect momenteel nog niet worden meegenomen.

In het Sint Janskruid voorbeeld is wat betreft de interacties met geneesmiddelen aangesloten bij de besliskaart interactiebeoordeling van het KNMP (KNMP, 2010). Hierbij wordt de potentiële ernst van het klinisch effect dat op kan treden door de interactie tussen het geneesmiddel en kruid weergegeven met een kleurcode, oplopend in ernst van groen (niet ernstig) naar rood (zeer ernstig): A  , B  , C  , D  , E  , F  . De ingeschatte ernst hangt zowel samen met de aandoening waarvoor het geneesmiddel wordt voorgeschreven als met de mate van interactie.

Het voornemen bestaat om zowel bij consumenten als professionals deze informatie voor te leggen voor toekomstige evaluatie doeleinden.

Ontsluiting informatie op het internet

Eveneens moet de informatie van de datasheet bruikbaar zijn om op het internet te publiceren op een daartoe geschikt (overheids)portaal. Het oorspronkelijk plan om hiervoor de leefstijlsectie van KiesBeter te benutten is komen te vervallen vanwege de overgang van KiesBeter naar het Kwaliteitsinstituut i.o. Als alternatief is inmiddels in overleg met de NWA besloten om aan te sluiten bij de kruidenpreparaten pagina op de NVWA website

(<http://www.vwa.nl/onderwerpen/levensmiddelen/dossier/kruidenpreparaten>).

In overleg tussen web redacteuren van het RIVM en de NVWA is een eerste opzet uitgewerkt zoals weergegeven in Bijlage 1.

Over enkele (web)technische details moet nog overeenstemming worden bereikt tussen NVWA en RIVM. Vanuit deze layout en systematiek is het eenvoudig om na Sint Janskruid de opvolgende datasheets voor de andere kruiden te publiceren op de NVWA website.

Het is echter wel van belang om een campagne te starten na het lanceren van de informatie via internet om mogelijke gebruikers, zowel de consument als de professional, attent te maken op de informatie.

Hierbij kan er ook aan worden gedacht om bijvoorbeeld de samenvatting van de datasheet met de samenvatting van Natural Standard te combineren. Uiteraard mits dit binnen de auteurs rechtelijke voorwaarden van het contract van het RIVM met Natural Standard valt.

Eveneens zal een keus moeten worden gemaakt of er zowel Nederlandstalige en Engelstalige versies beschikbaar gesteld gaan worden

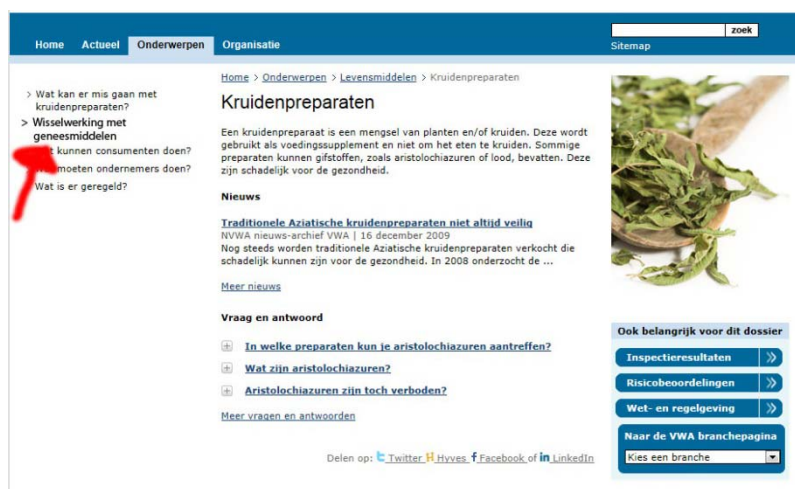
5 Literatuur

1. de Lima Toccafondo Vieira M, Huang SM. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta medica*. 2012;78(13):1400-15. Epub 2012/08/07.
2. Butterweck V, Derendorf H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 2008;47(6):383-97. Epub 2008/05/16.
3. Cranwell-Bruce L. Herb-drug interactions. *Medsurg nursing : official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*. 2008;17(1):52-4. Epub 2008/04/24.
4. van Hunsel F, van Groothees K. Keerzijde van kruiden. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2007.
5. van de Bovenkamp M. Interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen. RIVM, 2008.
6. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clinical pharmacokinetics*. 2012;51(2):77-104. Epub 2012/01/20.
7. Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *International journal of clinical practice*. 2012;66(11):1056-78. Epub 2012/10/17.
8. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current drug metabolism*. 2012;13(5):640-51. Epub 2012/02/02.

Bijlage 1.

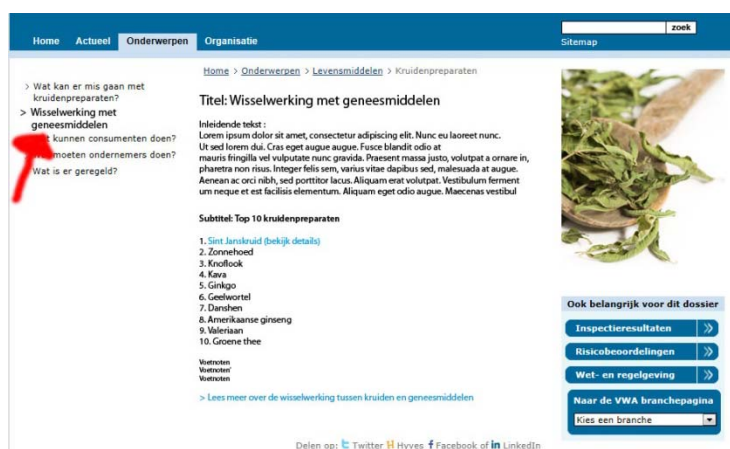
De aansluiting bij de kruidenpreparaten pagina op de [NVWA website](#) is eenvoudig te realiseren door hier een extra menu-item 'wisselwerking met geneesmiddelen' aan toe te voegen op hetzelfde niveau als de andere menu-items. Zie afbeelding 1.

Afbeelding 1. Menu-item 'Wisselwerking met geneesmiddelen' in linkermenu.



Op deze pagina komt een korte inleiding met daaronder de top10 van kruiden die interactie hebben met geneesmiddelen. Daaronder een link naar een dieper liggende pagina met meer informatie. In de kruiden top10 krijgt Sint-Janskruid een link naar een detailpagina over Sint-Janskruid. In de toekomst krijgen alle top10-kruiden hun eigen detailpagina. Vanuit de top10-lijst wordt dan per kruid gelinkt naar de betreffende detailpagina. Zie afbeelding 2.

Afbeelding 2: Tekstpagina met top10 kruiden, link naar Sint-Janskruid en link naar meer informatie.



De detailpagina over Sint Janskruid ziet er als volgt uit (Zie afbeelding 3).

- Titel: Wisselwerking Sint Janskruid en geneesmiddelen
- Korte inleiding: een samenvatting van het advies over het gebruik van Sint Janskruid en geneesmiddelen
- Tabel met de inhoud van de datasheet over Sint Janskruid

Afbeelding 3: Detailpagina Sint Janskruid, met titel, inleiding, tabel interacties en link naar dieper liggende pagina met uitgebreide informatie.

Home Actueel Onderwerpen Organisatie

Home > Onderwerpen > Levensmiddelen > Kruidenpreparaten

> Wat kan er mis gaan met kruidenpreparaten?
 > **Wisselwerking met geneesmiddelen**
 > Sint Janskruid
 > Wat kunnen consumenten doen?
 > Wat moeten ondernemers doen?
 > Wat is er geregeld?

Titel: Wisselwerking Sint Janskruid en geneesmiddelen

Inleidende tekst:
 Sint Janskruid kan op verschillende manieren de werking van geneesmiddelen beïnvloeden: door de metabolische snelheid van het geneesmiddel te veranderen (door inductie van enzymen via de progesteron receptor (PR)) of door inductie van CYP2E1, of door een additief effect op de remming van de heropname van neurotransmitters in de hersenen te veroorzaken. De potentiële ernst van de effecten

Sorteer op: Wisselwerking

Geneesmiddel ^	Type geneesmiddel ^	Wisselwerking V
Geneesmiddel 1	Type 1	Ernstig
Geneesmiddel 1	Type 1	Ernstig
Geneesmiddel 1	Type 1	Matig
Geneesmiddel 1	Type 1	Matig
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen
Geneesmiddel 1	Type 1	Geen

> Lees meer over de wisselwerking tussen Sint Janskruid en geneesmiddelen

Ook belangrijk voor dit dossier

Inspectieresultaten >>
 Risicobesonderingen >>
 Wet- en regelgeving >>
 Naar de VWA branchepagina
 Kies een branche

Buiten de NVWA
 Wetenschappelijk artikel VWA-onderzoek in tijdschrift Food Additives and Contaminants, 2009

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl