
Traditionele Chinese ‘geneesmiddelen’ en andere ‘natuurlijke’ medicijnen hebben wel degelijk bijwerkingen

P.A. van Zwieten en C.W.M. Kieft

De kritiek op alternatieve geneesmiddelen vanuit de reguliere geneeskunde is vooral gericht op het gebrek aan bewijs wat betreft de therapeutische werkzaamheid van dergelijke preparaten. Over bijwerkingen en toxiciteit van deze middelen is er slechts weinig discussie, niet in de reguliere medische literatuur en nog minder bij de gebruikers/patiënten en de behandelaars in het alternatieve circuit.

In brede kring wordt voetstoots aangenomen en uitgedragen dat alternatieve, ‘natuurlijke’ middelen nagenoeg zonder bijwerkingen en zeer ‘mild werkzaam’ zouden zijn. Deze preparaten zouden volgens die veronderstelling veel beter verdragen worden dan de farmaca van de reguliere farmacotherapie. Zo is het bijgeloof ontstaan dat middelen met een plantaardige achtergrond per definitie niet-toxisch zouden zijn. Volgens dit zich uitbreidende bijgeloof zouden intacte planten (en wat daarvan wordt afgeleid en verkregen) niet alleen effectiever maar ook veiliger zijn dan de zuivere chemische verbindingen die uit dit materiaal zijn geïsoleerd. Dit bijgeloof wordt mede gevoed door de media, de milieubeweging en ook ingegeven door commerciële factoren. Daarbij wordt vergeten dat sommige geneeskrachtige planten en hun componenten zeer toxische gevolgen kunnen hebben, zoals bijvoorbeeld digitalis, ergotaminederivaten uit *secale cornutum* et cetera. Ook cocaïne, van plantaardige afkomst en niet lang geleden nog een officieel geneesmiddel, kan in dit verband worden genoemd als een verre van onschuldig farmacon. Desondanks zijn diverse fytofarmaca verkrijgbaar en in principe toepasbaar bij patiënten, meestal zonder een officiële registratie voor een bepaalde aandoening. Soms worden dergelijke preparaten als homeopathische middelen gebruikt en zijn dan in principe niet-werkzame placebo's.¹

Preparaten gebruikt in de traditionele Chinese geneeskunde (*Traditional Chinese Medicine*;

TCM) zijn dikwijls van plantaardige herkomst. Daarom wordt vaak aangenomen dat ook *TCM*-middelen ‘mild werkzaam’ en nagenoeg zonder bijwerkingen zouden zijn.

Geen van de talrijke *TCM*-preparaten is onderworpen aan een kritische evaluatie op grond van clinical trials zoals die wel vereist is voor de reguliere geneesmiddelen, zodat ook de nodige twijfels bestaan aan de veiligheid van *TCM*-farmaca. Het is daarom een goede zaak dat *TCM*-middelen en vergelijkbare ‘natuurlijke’ preparaten qua veiligheid en toxiciteit onlangs uitvoerig werden besproken in een overzichtsartikel in het gezaghebbende *British Journal of Pharmacology*.²

Het lijkt alleszins de moeite waard om enkele belangrijke conclusies en resultaten van dit overzicht hier te bespreken.

BIJWERKINGEN

Ettelijke duizenden *TCM*- en andere preparaten van plantaardige herkomst zijn bekend en in allerlei artikelen en boeken beschreven. Desondanks zijn er nauwelijks of geen *clinical trials* met dergelijke preparaten uitgevoerd, die ons volgens de moderne criteria uitsluitend kunnen geven over hun werkzaamheid en veiligheid of toxiciteit. De incidenteel gerapporteerde en gedocumenteerde bijwerkingen van deze middelen gedurende de afgelopen tien jaar werden door de (Chinese) auteurs van het genoemde artikel in de *Brit. J. Pharmacol.*² geanalyseerd en in omvangrijke tabellen samengevat. Gezien

de enorme hoeveelheid gegevens kunnen hier slechts algemene tendensen en enkele saillante voorbeelden worden genoemd.

ALGEMENE TENDENSEN

Preparaten met een plantaardige herkomst zijn meestal bonte mengsels van diverse chemische verbindingen, dikwijls macro-moleculaire stoffen. Het is dan ook geen wonder dat allergische reacties kunnen optreden, van vrij onschuldige huidaandoeningen tot en met anafylactische shock. Indien ooit (ten zeerste af te keuren) intraveneuze toediening zou plaatsvinden wordt het risico van ernstige allergische reacties uiteraard enorm vergroot.^{2,3} Allergische problemen, meestal een onspecifieke reactie op lichaamsvreemde componenten van gebruikte middelen, zijn dan ook de meest gerapporteerde bijwerkingen van TCM-preparaten en andere 'natuurlijke' farmaca. Acute reacties komen voor, maar ook bij langdurige behandeling zijn allergische problemen bekend en beschreven.^{2,3} Behalve de allergische problemen, die geen specifieke relatie hebben met de geclaimde therapeutische werking, treden ook toxische reacties op die gerelateerd zijn aan bepaalde componenten van de TCM- en andere 'natuurlijke' preparaten.

ENKELE VOORBEELDEN VAN TOXISCHE REACTIES

Wij noemen hier enkele relevante voorbeelden van bijwerkingen/toxische reacties die niet primair allergisch van aard zijn. Een belangrijk probleem kan zijn dat aan TCM-preparaten stoffen worden toegevoegd, die ernstige bijwerkingen veroorzaken. Herhaaldelijk is beschreven, dat TCM-preparaten corticosteroïden bevatten in hoeveelheden die toxisch zijn en aanleiding geven tot de bekende bijwerkingen van deze steroïdhormonen.^{2,3,4} Dergelijke bijwerkingen zijn inderdaad diverse malen beschreven.^{2,4} Daarnaast is het goed denkbaar dat de euforiserende werking van corticosteroïden leidt tot de ongerechtvaardigde overschatting van enigerlei therapeutisch nut van TCM- en andere producten van plantaardige herkomst.⁴ Verder is in enkele gevallen gewag gemaakt van de aanwezigheid van zware metalen, zoals bijvoorbeeld mangaanzouten in het geval van Chien Pu Wantabletten.⁵ Een ernstige intoxicatie met deze tabletten, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door het

mangaanzout, is inmiddels beschreven. Ernstige chorea was het meest opvallende symptoom bij deze intoxicatie.⁵ Chronische intoxicatie met lood, via ayurvedische kruiden (afkomstig uit India) is een ander voorbeeld van het risico dat dergelijke plantaardige preparaten zware metalen bevatten, met alle gevolgen van dien.^{5,7} Ook in de lekens werd onlangs gewezen op onderzoek van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) naar toxische componenten in plantaardige preparaten en voedselcomponenten.⁸ Sibutramine (Reductil®) is een vermageringsmiddel dat het sympathische zenuwstelsel activeert en daardoor cardiovasculaire bijwerkingen en risico's kan veroorzaken. In diverse gevallen is melding gemaakt van de aanwezigheid van Sibutramine in TCM-preparaten, met als gevolg ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.⁹ *Ephedra vulgaris* is als geneeskrachtig kruid bekend in de Chinese geneeskunde (*Ma Huang*). Ephedrapreparaten bevatten efedrine en andere alkaloiden, toegepast bij COPD als broncholytica. Als indirect en direct werkend sympathicomimeticum veroorzaakt efedrine cardiovasculaire bijwerkingen die niet zonder risico zijn. Vandaar dat de FDA ernstige bezwaren heeft uitgesproken tegen het gebruik van Ephedra-alkaloiden in plantaardige en andere middelen, op grond van gedocumenteerde cardiovasculaire toxiciteit.¹⁰ Ginkgo biloba (Tavonin®) is één van de weinige officieel geregistreerde fytofarmaca. In de databank van de Wereldgezondheidsorganisatie zijn diverse dermatologische en gastro-intestinale bijwerkingen van dit preparaat geregistreerd en via het Lareb in het *Pharmaceutisch Weekblad* gepubliceerd.¹¹ In weinige gevallen werden bovendien hypertensie, hepatitis en gezicht- en angio-oedeem in verband gebracht met Ginkgo biloba en andere kruidenpreparaten.

ALTERNATIEVE EN REGULAIRE GENEESMIDDELEN

De combinatie alternatieve/reguliere farmaca wordt steeds vaker gezien, zowel in Azië als in de Westerse wereld. Interacties tussen beide typen farmaca moeten daarom worden verwacht en er zijn inmiddels diverse voorbeelden hiervan beschreven. Wij noemen hier slechts enkele. Bekend is het voorbeeld van het hypericumpreparaat *Hyperici herba* (afkomstig uit het sint-janskruid). Dit als antidepressivum gebruikte farmacon is een enzyminductor en veroorzaakt

daarom diverse interacties, bijvoorbeeld met coumarines (vitamine K-antagonisten), digoxine, kinidine en ook met orale contraceptiva (versnelde afbraak en dan verminderde betrouwbaarheid).^{12,13} Sommige TCM-preparaten (bijvoorbeeld Schisandra, fructus mume tabletten) maken de urine duidelijk zuur, zodat sulfapreparaten gemakkelijker precipiteren en dan de nier beschadigen.² Gypsum en Long gupreparaten bevatten veel calcium en versterken daardoor de toxiciteit van hartglycosiden.²

Het genoemde artikel in *Brit.J.Pharmacol.*² omvat een nagenoeg complete opsomming van de meeste typen TCM-preparaten, hun toxiciteit en de interacties met andere middelen.

CONCLUSIE

Onze opsomming van toxische reacties op TCM-en andere 'herbale' preparaten is verre van volledig, maar wel illustratief voor de mogelijke problemen en risico's die met het gebruik van dergelijke medicatie kunnen ontstaan. Ook met farmaca in de regulaire geneeskunde ontstaan bijwerkingen en risico's, die steeds moeten worden afgewogen tegen de beoogde therapeutische werking. Reeds sinds decennia moeten therapeutische werking en toxiciteit van regulaire farmaca in maat en getal worden vastgelegd in clinical trials, opdat dergelijke afwegingen kunnen worden gemaakt. Dit is nu het zwakke punt wat betreft de TCM - en vergelijkbare preparaten: er zijn wél bijwerkingen en toxiciteit geconstateerd, zonder dat er een kwantitatief bewijs is voor hun therapeutisch nut. Het blijft dan ook verbazing en ongerustheid wekken dat deze middelen in populariteit nog steeds toenemen. Ook de overheid in de Westerse wereld meet met twee maten: zeer terecht worden bij regulaire farmaca scherpe eisen gesteld aan de documentatie van effectiviteit en toxiciteit, terwijl de TCM- en verwante middelen nauwelijks geëvalueerd behoeven te worden en meestal 'slechts' onder de Warenwet vallen.

Kortom, TCM- en verwante farmaca kunnen wel degelijk toxisch zijn, terwijl hun therapeutisch nut nog aangetoond moet worden. ■

Prof. dr. P.A. van Zwieten, klinisch farmacoloog, is emeritus hoogleraar farmacotherapie, AMC/UvA; Mw. drs. C.W.M. Kieft is apotheker te Neerpelt (België).

Literatuur

- 1 Shang A, Huwintner-Munterer K, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005; 366:726-732
- 2 Zhi-Ping Zeng, Jian-Guo Jiang. Analysis of the adverse reactions induced by natural product-derived drugs. *Brit. J. Pharmacol.* 2010;159:1374-1391
- 3 de Smet P.A.G.M. Herbal remedies. *New Engl. J. Med.* 2002;347: 2046-2054
- 4 van Zwieten P.A. Alternatieve en niet-regulaire geneesmiddelen bij hart- en vaatziekten. Lucratief, zonder medisch nut en soms gevaarlijk. *NTtdK* 2008; 22-26
- 5 de Krom M.C.T.F.M., Boreas A.M.H.P., Hardy E.L.M. Manganaintoxicatie door het gebruik van Chien Pu Wan-tabletten. *NTvG* 1994; 138: 2010-2012
- 6 Kanen B.L.J., Perenboom R.M. Chronische loodintoxicatie door ayurvedische kruiden. *NTvG.* 2005; 149:2893-2896
- 7 Editorial One in five ayurvedic drugs contains too much lead, mercury or arsenic. *Brit. Med. J.* 2008; 337: 540-541
- 8 Harris G.U.S. study finds contaminants in many herbal remedies. Some companies made illegal claims of treating disease, investigators say. *International Herald Tribune*, 27-05-2010, p.7
- 9 Muller D., Weinmann W, Hermans-Clausen W. Sibutramine in chinesisches Schlankheitskapseln. *Dtsch. Arztebl.* 2009; 106: 218-222
- 10 Haller C.A., Benowitz N.L. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *New Engl. J. Med.* 2000; 343: 1833-1837
- 11 van Hunsel F, van Grootheest K. Keerzijde van kruiden. *Pharm. Weekbl.* 2007; 43-44
- 12 Luinenburg J. Hypericum als UA-preparaat *Pharm. Weekbl* 2008; 27
- 13 Aggarwal A., Ades P.A. Interactions of herbal remedies with prescription cardiovascular medications. *Coronary Art. Dis.* 2001; 12: 581-584

Dit artikel verschijnt binnen afzienbare tijd in een iets andere versie in het *Pharmaceutisch Weekblad*.