

Gelijktijdig gebruik van zuclopenthixol en ayurvedische producten: veilig of niet?

Saskia M.E. Mulder^{a*}, Anne-Marie Jipping^b,
Nina Silvester^c, Florence P.A.M. van Hunsel^d,
Burt H. Kroes^e en Herman J. Woerdenbag^a

^a Rijksuniversiteit Groningen.

^b Apotheek Koek, Schaeffer & van Tijen, Amsterdam.

^c FACT-team Mentrum, Amsterdam.

^d Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

^e College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht.

* Correspondentie: saskiamulder1994@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

De patiënt heeft schriftelijk toestemming verleend aan de behandelend psychiater om gegevens te gebruiken voor deze casuïstische mededeling.

Citeer als: Mulder SME, Jipping A-M, Silvester N, van Hunsel FPAM, Kroes BH, Woerdenbag HJ. Gelijktijdig gebruik van zuclopenthixol en ayurvedische producten: veilig of niet? Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1732.

KERNPUNTEN

- Toegenomen gebruik van ayurvedische producten vereist meer kennis over veiligheid en interacties met geneesmiddelen.
- Op basis van het werkingsmechanisme en het metabolisme van een geneesmiddel en van bestanddelen van een kruidenmiddel kan een voorspelling worden gedaan over mogelijke interacties.
- Bij de start van een medicamenteuze behandeling in combinatie met ayurvedische preparaten moeten apothekers alert zijn op het ontstaan van mogelijke onverwachte bijwerkingen.

ABSTRACT

Simultaneous use of zuclopenthixol and Ayurvedic products: safe or not?

Introduction

Ayurveda gains in popularity in the Western world due to an increasing focus on health and general well-being. It applies natural elements to restore

the balance in the body. With increasing use, more knowledge is needed on safety and possible drug interactions of Ayurvedic products.

Description

An adult Caucasian patient simultaneously used zuclopenthixol and the Ayurvedic products: swaran brahmi, mukta pishti and ashwagandha. This article aims to elaborate on possible risks of this combination based on literature data.

Discussion

Zuclopenthixol shows high affinity for the dopamine D₁ and D₂ receptors and is metabolized by CYP2D6. Swaran brahmi contains an extract of *Bacopa monnieri* plants. In rats, it stimulates β_1 and α_2 adrenergic and 5-HT receptors, and decreases dopamine levels and receptors in the frontal cortex. Inhibition of various CYP isozymes has been reported. If CYP2D6 is inhibited zuclopenthixol plasma concentrations may become elevated leading to more adverse effects.

Mukta pishti is pearl powder triturated with rose water and contains high amounts of calcium. It has no expected interactions with zuclopenthixol.

Ashwagandha is made from roots of *Withania somnifera*. Extracts inhibit COX-2 *in vivo*, mimic the effect of GABA in mice, and suppress the increase of dopamine receptors in the corpus callosum in mice and rats. Furthermore, it stimulates thyroid hormones, has a diuretic effect, and lowers blood cholesterol and glucose levels. The dopamine antagonistic effect of zuclopenthixol can theoretically be enhanced by ashwagandha.

Conclusion

In view of possible interactions and the lack of safety data, concomitant use of Ayurvedic products and drugs should be avoided. The use of zuclopenthixol and ashwagandha or swaran brahmi is not recommended due to an increased risk of adverse effects caused by enhanced zuclopenthixol blood levels and possible pharmacodynamic interaction.

ACHTERGRONDINFORMATIE OVER DE PATIËNT

Een volwassen Kaukasische patiënt is onder behandeling bij een psychiater vanwege een schizo-affectieve stoornis met psychotische en manische kenmerken. Zuclopentixol is gestart vanwege psychotische symptomen.

In september 2018 is de patiënt gedwongen opgenomen vanwege een manisch-psychotisch beeld. Vanwege agressie is gestart met intramusculaire toediening van 25 mg zuclopentixol als ingrijpmedicatie/dwangmedicatie. Na enige tijd accepteerde de patiënt orale medicatie. In een tijdsbestek van zes weken is de medicatie afgebouwd van 25 mg per dag naar 16 mg per dag. In december 2018 is de patiënt ontslagen en is de zorg overgedragen aan het ambulante team.

De patiënt ondervond bijwerkingen zoals acathisie en orofaciale dyskinesie. Dit was de reden om het gebruik van zuclopentixol in de periode van december 2018 tot mei 2019 af te bouwen van 16 mg naar 2 mg per dag. Hierdoor namen de bijwerkingen af.

Het ontstaan van de bijwerkingen, maar ook religieuze overtuigingen, maakten dat de patiënt de voorkeur gaf aan een behandeling met ayurvedische middelen. In februari 2019 is de patiënt gestart met de volgende ayurvedische middelen: swaran brahmi, mukta pishti en ashwagandha. Het is onbekend in welke doseringen deze preparaten werden gebruikt. De patiënt haalde deze middelen bij het Ayurvedisch Gezondheidscentrum Nederland in Den Haag. Bij aanvang van het gebruik van de ayurvedische preparaten werd 10 mg zuclopentixol per dag geslikt. De patiënt gaf aan zich prettiger te voelen bij het gebruik van de ayurvedische preparaten, maar kon echter niet duidelijk aangeven welke concrete effecten werden bemerkt. Gelijktijdig met het starten van de ayurvedische preparaten is de dosis zuclopentixol verlaagd van 10 mg naar 2 mg waardoor minder extrapiramidale verschijnselen werden gerapporteerd. Dit kan ook de verbetering in het algemeen welbevinden van de patiënt verklaren.

Bij de start van gelijktijdig gebruik van de ayurvedische preparaten met zuclopentixol 10 mg namen de bijwerkingen niet toe. Een apotheker gaf destijds het advies om voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik en waakzaam te zijn op het ontstaan van de bijwerkingen. De risico's zijn met de patiënt besproken. Meermaals per week is contact geweest om bijwerkingen en psychotische verschijnselen te beoordelen.

De patiënt wilde liever geen 'Westerse medicatie' gebruiken. Daarom is op eigen verzoek, maar in overleg met de behandelend psychiater, in juli 2019 gestopt met zuclopentixol. Tijdens een aantal maanden daarna heeft de patiënt uitsluitend de ayurvedische preparaten gebruikt. In september 2019 werd de patiënt psychotisch en is hiervoor opgenomen. Deze ontregeling lijkt te zijn geluxeerd door cannabisgebruik, stress na een vakantie en stressvol werk. Er was gedurende de gehele behandeling onverminderd sprake van cannabisgebruik. Het lijkt niet aannemelijk dat de ayurvedische preparaten een trigger ofwel bescherming voor de psychose zijn geweest. Er lijkt een duidelijke samenhang te zijn met eerdergenoemde stressoren, in de periode waarin de patiënt niet meer anti-psychotisch werd beschermd door zuclopentixol maar waarin wel sprake was van cannabisgebruik. Tijdens de opname werd de patiënt ingesteld op olanzapine 10 mg en wil hierbij ook graag weer ayurvedische preparaten gebruiken, maar is hier tot op heden nog niet mee gestart.

INLEIDING

De oorsprong van ayurveda ligt in India waar al meer dan vijfduizend jaar gebruik wordt gemaakt van deze kennis [1]. In de afgelopen jaren zijn steeds meer mensen uit India naar Europa gekomen [2]. Dit zorgt er mede voor dat ayurveda meer bekendheid heeft gekregen in de Westerse wereld. Ook het gegeven dat in de Westerse wereld meer aandacht is gekomen voor gezondheid en algemeen welbevinden draagt bij aan de belangstelling voor ayurveda.

Het ayurvedische principe berust op het gebruik van 'natuurlijke elementen' om het evenwicht in het lichaam, dat bij ziekte verstoord is, te herstellen [3]. De therapie bestaat vaak uit het toedienen van (combinaties van) geneeskruiden, soms aangevuld met mineralen en/of dierlijke producten. Over de veiligheid van ayurvedische preparaten en mogelijke interacties met geneesmiddelen is nog weinig bekend. Zorgverleners moeten zich bewust zijn van de mogelijke risico's van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen en kruidenmiddelen, die doorgaans niet via het reguliere circuit zijn verkregen. Er moet altijd worden uitgevraagd welke medicatie een patiënt gebruikt met inbegrip van zelfzorgproducten en kruidenmiddelen.

CASUSBESCHRIJVING

De casus betreft een volwassen Kaukasische patiënt die gelijktijdig zuclopentixol en de ayurvedische middelen swaran brahmi, mukta pishti en ashwagandha gebruikt; in het kader staat achtergrondinformatie met betrekking tot deze patiënt. Bij de zorgverleners rees de vraag of dit wel verantwoord en veilig is. Op basis van een literatuuronderzoek – via Medline en Web of Science – naar de bestanddelen en de werking van genoemde ayurvedische preparaten in combinatie met het werkingsmechanisme van zuclopentixol, wordt een uitspraak gedaan over de mogelijke risico's die deze combinatietherapie met zich meebrengt. De focus ligt op werking, receptorfarmacologie en invloed op cytochroom P450 (CYP)-enzymen, dus op farmacodynamische en farmacokinetische interacties.

LITERATUURONDERZOEK

Tabel 1 geeft een overzicht van de karakteristieken van de drie ayurvedische preparaten.

SWARAN BRAHMI

Swaran brahmi (SB) betekent brahmi met goud. Goud is volgens de ayurvedische leer verantwoordelijk voor een verjonging van het lichaam en de geest [4]. Brahmi is de lokale naam voor de plant *Bacopa monnieri* (L.) Pennell (BM) die behoort tot de Scrophulariaceae-familie [5]. SB – de hele plant – wordt in de ayurveda gebruikt bij psychische aandoeningen, convulsies, hoge koorts, hartfalen en als er sprake is van een slecht geheugen [6]. Studies laten een neurologisch, analgetisch, anxiolytisch, antidepressief en anticonvulsief effect zien [5,7]. In de plant zijn de alkaloiden brahmine, nicotine en herpestine aangetoond. Daarnaast bevat deze saponinen (bacoside A en B) en hersaponinen [6,8]. De bacosides veroorzaakten bij ratten onder andere groei van dendriten [9]. Toediening van een methanolisch extract van BM aan studenten liet een significante toename in het logische geheugen zien [10]. Toediening van een extract leidde bij dieren tot een toename van serotoninespiegels en stimulatie van 5-HT₃A-receptoren in de hippocampus waardoor stimulatie van het leervermogen werd verklaard [11]. Tevens zorgde toediening van BM-extract bij ratten voor reductie in de acetylcholinesterase-activiteit en een afname in de binding van acetylcholine aan de muscarine-cholinerge receptor in de frontale cortex en de hippocampus [7,12].

Bij het analgetische effect van BM zouden de β_1 -adrenerge receptoren, α_2 -adrenerge receptoren en 5-HT-receptoren betrokken zijn [5,13]. Het vrijkomen van prostaglandines en inhibitie van cyclo-oxygenase-2 (COX-2) zouden een rol spelen bij het analgetische en ontstekingsremmende effect [7,14]. De anticonvulsieve werking werd in een dierstudie verklaard door afname van dopamine en dopaminerge neurononen in de frontale cortex [15].

Verder is aangetoond dat een 70% methanolisch extract van BM *in vitro* de CYP-enzymen CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C9 kan remmen [16,17]. Het is nog onduidelijk of de inhibitie ook bij mensen optreedt [17].

Bij het gebruik van BM zijn bijwerkingen gemeld zoals misselijkheid en maagdarmklachten, die kunnen worden verklaard door de cholinerge werking van BM. Bij de wereldwijde bijwerkingendatabase van de WHO zijn ook meldingen gedaan (tabel 2) [18]. Hieruit volgt dat het gebruik van swaran brahmi niet als volstrekt veilig beschouwd kan worden. In de literatuur zijn echter geen ernstige bijwerkingen of intoxicaties bekend [17,19].

MUKTA PISHTI

Mukta pishti (MP) wordt in de ayurveda gebruikt bij hypertensie, acne, hoofdpijn en ulcus pepticum [20,21]. Het wordt gemaakt door fijngemalen parels te mengen met rozenwater [22]. Parels bevatten aminozuren, calcium en mineralen [23]. MP zou een effect hebben op verschillende cellulaire fysiologische processen betreffende mitochondria, cytoskelet en intercellulair calcium [24].

In de literatuur zijn geen interacties gevonden voor MP in combinatie met geneesmiddelen. Er is geen informatie bekend over bijwerkingen of toxiciteit. Ook bijwerkingen zijn niet gemeld bij de WHO [18]. Bij gebruik van MP moet wel rekening gehouden worden met de totale dagelijkse inname van calcium. Als deze te hoog is neemt de kans op het ontstaan van urinewegstenen toe en kan verkalking van de nieren en bloedvatwanden ontstaan [25]. Daarnaast kan calcium complexen vormen met andere medicatie zoals tetracyclines [25,26].

ASHWAGANDHA

Ashwagandha vertoonde in studies ontstekingsremmende, antitumorale, antistress, antioxiderende, immunomodulerende, hematopoëtische en 'verjongende' eigenschappen [27,28]. In de ayurveda kent het verschillende therapeutische toepassingen zoals bij stressgerelateerde klachten, angst, depressie, seksuele dysfunctie, reumatoïde artritis, de ziekte van Parkinson en kanker [29,30].

Ashwagandha is *Withania somnifera* (L.) Dunal, waarvan voornamelijk de wortels worden gebruikt [29,31]. Deze bevatten alkaloiden, saponinen, withanoliden en mineralen zoals ijzer [28,32]. Withanoliden remmen *in vivo* COX-2 [33]. Een extract van de wortels van Ashwagandha boodte de werking van gamma-aminoboterzuur (GABA) na bij muizen [34]. Tevens onderdrukte Ashwagandha de toename van dopaminereceptoren in het corpus callosum en nam hierdoor de binding aan de D₂-receptor af in ratten en muizen [35-37].

TABEL 1 OVERZICHT VAN DE KARAKTERISTIEKEN VAN SWARAN BRAHMI, MUKTA PISHTI EN ASHWAGANDHA

Lokale naam	Herkomst	Familie	Effect	Gebruikt bij	Invloed op CYP-enzymen
Swaran brahmi	<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Pennell	Scrophulariaceae	<ul style="list-style-type: none"> • neurologisch • anxiolytisch • anticonvulsief • analgetisch • antidepressief [4,7] † ‡	<ul style="list-style-type: none"> • psychische aandoeningen • convulsies • hoge koorts • hartfalen • slecht geheugen [6] ‡	<ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 • CYP2C9 • CYP2D6 • CYP1A2 [16,17] *
Mukta pishti	Parel	n.v.t.	<ul style="list-style-type: none"> • op fysiologische processen zoals mitochondria, cytoskelet en intercellulair calcium [24] * 	<ul style="list-style-type: none"> • hoge bloeddruk • acne • hoofdpijn • ulcus pepticum [20,21] ‡	n.v.t.
Ashwagandha	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Solanaceae	<ul style="list-style-type: none"> • ontstekingsremmend • antitumoraal • antistress • antioxiderend • immunomodulerend • hematopoëtisch • verjongende eigenschappen [27,28] † ‡	<ul style="list-style-type: none"> • angst • slaapproblemen • hoge bloeddruk • hartritme stoornissen • ontstekingen [29,30] † ‡	n.v.t.

* *In vitro*, † *in vivo*, ‡ klinische data. De doseringen die gebruikt zijn bij de dierstudies zijn hoger (in mg/kg lichaamsgewicht) in vergelijking met de doseringen bij de klinische studies. Hier dient rekening mee gehouden te worden bij de interpretatie van mogelijke interacties. N.v.t.: niet van toepassing, COX-2: cyclo-oxygenase, GABA: gamma-aminoboterzuur.

Na toediening van de wortels aan mensen zijn een diuretisch effect en verlaging van bloedglucose en cholesterol waargenomen [38]. Bij muizen was na toediening van een waterig extract van de wortels stimulatie van de schildklieractiviteit te zien [39].

In verschillende studies met ashwagandha komen geen bijwerkingen of toxiciteit naar voren [28,38-40]. Een casuïstische mededeling laat echter zien dat het schadelijk kan zijn voor de lever [41]. Ook de wereldwijde bijwerkingendatabase van de WHO bevat meerdere meldingen van het ontstaan van bijwerkingen (tabel 2) [18]. Hieruit volgt dat het gebruik van ashwagandha niet als volstrekt veilig kan worden beschouwd.

Ashwagandha had geen toxisch effect op zwangere ratten of de rattenfoetus [42]. Over de veiligheid tijdens de zwangerschap bij de mens zijn geen gegevens bekend. Het gebruik door zwangeren en bij vrouwen die borstvoeding geven wordt daarom afgeraden.

BESCHOUWING

In deze casuïstische mededeling gebruikte de patiënt zuclopentixol in combinatie met swaran brahmi, mukta pishti en ashwagandha. Zuclopentixol behoort tot de klassieke antipsychotica en heeft een antipsychotische en sederende werking. Het heeft een hoge antagonistische affiniteit voor D_1 -, D_2 -, serotonerge en adrenerge receptoren. Zuclopentixol wordt grotendeels gemetaboliseerd door CYP2D6 [43-45].

In dierproeven is waargenomen dat swaran brahmi serotoninespiegels verhoogt en dopaminespiegels verlaagt. Indien deze effecten ook bij mensen optreden zal swaran brahmi de werkzaamheid van zuclopentixol beïnvloeden.

Daarnaast is *in vitro* waargenomen dat brahmi CYP2D6 zou kunnen inhiberen. Het is echter nog niet aangetoond dat dit effect ook bij mensen optreedt. In theorie kan dit ervoor zorgen dat zuclopentixol niet of minder wordt gemetaboliseerd, waardoor de plasmaconcentratie kan toenemen en de kans op bijwerkingen toeneemt. Zeker als de patiënt in kwestie een *poor of intermediate metabolizer* voor CYP2D6 is moet afgewogen worden of het verstandig is om de combinatie van zuclopentixol en swaran brahmi in stand te houden [39].

Er zijn geen aanwijzingen dat mukta pishti werkt op dopaminerge, serotonerge of adrenerge receptoren of op CYP-enzymen. Gezien de samenstelling is een interactie met zuclopentixol niet waarschijnlijk.

Ashwagandha geeft geen interactie op CYP-niveau met zuclopentixol. Daarentegen is in dierproeven waargenomen dat Ashwagandha een remmend effect heeft op het aantal dopaminereceptoren [35,37]. Ashwagandha-bevattende producten zouden dus de werking van zuclopentixol kunnen versterken.

Wij raden aan om bij gelijktijdig gebruik van zuclopentixol en ashwagandha extra bedachtzaam te zijn op bijwerkingen die gerelateerd zijn aan een hogere zuclopentixolspiegel en de versterkte dopamine-antagonistische werking. Verder bevelen wij aan om bij het gebruik van deze combinatie te starten met een lagere dosis zuclopentixol. Bij deze casuïstische mededeling zijn de doseringen zuclopentixol verlaagd tijdens het gebruik van ayurvedische middelen. De patiënt heeft tot op heden geen bijwerkingen ondervonden die zijn toe te schrijven aan gelijktijdig gebruik met de ayurvedische producten. Vanwege de wisselende samenstelling van ayurvedische

Effect op receptoren	Mogelijke interacties
<ul style="list-style-type: none"> • β_1-adrenerg • α_2-adrenerg • 5-HT • afname binding acetylcholine aan muscarine-cholinerge receptor • serotonine levels omhoog • dopamine levels dalen [7,11,13,14] † 	n.v.t.
n.v.t.	complexvorming
<ul style="list-style-type: none"> • onderdrukking toename dopamine-receptoren • inhibitie COX-2 • werking van GABA nabootsen • bloedglucoseverlagend • cholesterolverlagend • diuretisch effect • stimulatie schildklierhormonen [33-39] † 	n.v.t.

TABEL 2 DE TIEN MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN BACOPA MONNIERI EN WITHANIA SOMNIFERA *

<i>Bacopa monnieri</i>	<i>Withania somnifera</i>
diarree	braken
braken	diarree
misselijk	misselijk
atriumfibrilleren	jeuk
desoriëntatie	hyponatriëmie
duizeligheid	urticaria
bewegingsstoornis	uitslag
spierspasmen	hoofdpijn
TIA	duizeligheid
vermoeidheid	overgevoeligheid

* De gegevens zijn afkomstig van de wereldwijde bijwerkingendatabase van de WHO. Er zijn 68 meldingen voor *Bacopa monnieri* en 155 meldingen voor *Withania somnifera* geregistreerd. Per melding kunnen meerdere bijwerkingen zijn gerapporteerd [17].
TIA: *transient ischaemic attack*.

producten is het echter raadzaam om ook bij deze patiënt waakzaam te blijven op bijwerkingen.

Algemeen geldt dat het tijd vergt om, via literatuuronderzoek, uit te zoeken of gelijktijdig gebruik van kruiden en geneesmiddelen veilig en verantwoord is. Voor ayurvedische middelen geldt dat de betrouwbaarheid

van veel informatiebronnen lastig is in te schatten.

Verder is de kwaliteitsborging van de preparaten onduidelijk, kan de inhoud afwijken van de beschreven samenstelling en kunnen er toxische contaminanten aanwezig zijn [46,47]. Daarnaast wordt bij ayurvedische preparaten veelvuldig gebruik gemaakt van (complexe) combinaties, hetgeen betekent dat van elk afzonderlijk bestanddeel het mogelijke interactierisico moet worden nagegaan.

De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) heeft een lijst opgesteld met de top tien kruidenpreparaten in Nederland en hun interacties met geneesmiddelen [48]. In de toekomst zou dit overzicht uitgebreid kunnen worden en de interacties besproken kunnen worden aan de hand van kennis over het werkingsmechanisme. Ook de huidige campagne van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) over de wisselwerking tussen medicijnen en kruidenproducten helpt bij het onder de aandacht brengen van de interacties bij gelijktijdig gebruik [49].

CONCLUSIE

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van (psycho)farmaca en ayurvedische preparaten. Het algemene advies is om patiënten die starten met psychofarmaca in combinatie met ayurvedische middelen of die een andere dosering van deze middelen gaan gebruiken extra in de gaten te houden op het ontstaan van bijwerkingen of op het falen van de therapie. ■

Zie voor literatuurreferenties: *NPFO.nl*.