

Voorzichtigheid geboden bij kruidengeneeswijzen

Daniël Dresden

Medicinale planten kunnen het effect van veel medicijnen nabootsen, verhogen of tegenwerken. Daarnaast bestaat er onduidelijkheid of 'geneeskrachtige' kruiden überhaupt wel werken. Uit enkele reviews van de toonaangevende *Cochrane library* (2007) blijkt de effectiviteit van kruidenmiddelen tegen allerhande ziekten gering tot afwezig te zijn. De conclusie van de Cochrane luidt: de studies zijn van matige tot slechte kwaliteit en Chinese kruiden tonen geen werkzaamheid (dat wil zeggen niet beter dan de controlegroep). De ziektegeschiedenis van een jongeman die blaaskanker en nierfalen ontwikkelde na het gebruik van een kruidenmiddel, toont de potentiële schadelijkheid hiervan. De discussie gaat voort, zoals bleek uit de interessante discussie in *The Lancet* die volgde naar aanleiding van deze casus.

Gebruik van kruiden- en voedingssupplementen is veelvoorkomend. In een Amerikaanse survey uit 1998 onder volwassenen die regelmatig voorgeschreven medicijnen nemen, gaf 18,4% aan minstens één kruidenproduct of hoge dosis vitamine te gebruiken. 61,5% van degenen die niet-conventionele therapieën gebruikte, vertelde dit niet aan hun arts.¹ Interviews met 515 Engelse gebruikers van kruidengeneeskunde toonden dat 26% hun huisarts zou consulteren voor serieuze bijwerkingen ten gevolge van conventionele medicijnen, maar *niet* voor een vergelijkbare reactie op kruidenmiddelen.²

Redenen: patiënten kunnen bang zijn om vanwege het gebruik van kruiden terechtgewezen te worden. Daarom dienen artsen op een niet-beoordelende, relaxte manier hiernaar te vragen. Een veroordelende houding kan ertoe leiden dat de patiënt het gebruik van 'medicinale' kruiden zal verzwijgen.

De samenstelling, dosis en reden om kruiden te gebruiken dienen regelmatig en up-to-date in het medische dossier te worden bijgehouden.³ De reden hiervoor wordt duidelijk aan de hand van de ziektegeschiedenis van een Chinese jongeman die blaaskanker en nierfalen ontwikkelde na gebruik van het Chinese kruid *Longdan Xieganwan*.

Interacties • Er bestaan vele voorbeelden van interacties tussen kruiden en medicijnen. Zo kunnen er bloedingen optreden, wanneer het antistollingsmiddel warfarine wordt gecombineerd met ginkgo of knoflook. Door het

combineren van SSRI's (serotonine heropname remmers; groep antidepressieve medicijnen) en sint-janskruid, dat eveneens wordt gebruikt bij somberheid en depressiviteit, kan een mild serotoninesyndroom ontstaan.³ Symptomen zijn onder andere een snelle hartslag, rillingen en zweten. In ernstige situaties kan een overmaat aan serotonine in het centrale zenuwstelsel zelfs tot shock leiden.

Er zijn legio andere voorbeelden. Kruiden kunnen enerzijds de farmacologische werking van sommige medicijnen verlagen en anderzijds de toxicologische bijwerkingen verhogen. Door deze synergistische en antagonistische effecten met herbale middelen is het soms lastig om een juiste dosering van de betreffende medicijnen in te stellen.

Vanwege potentieel gevaarlijke interacties dienen gezondheidswerkers patiënten te waarschuwen voor het gelijktijdige gebruik van bepaalde kruiden en farmaca. Kruidenmiddelen zijn alom aanwezig. De schaarste aan artikelen over de bijwerkingen en interacties weerspiegelen waarschijnlijk een combinatie van onder-rapportage en het goedaardige karakter van de meeste gebruikte kruiden. De werkelijke prevalentie van interacties van 'normale' medicatie, vitamines, kruiden en voedingsstoffen is waarschijnlijk substantieel, maar onbekend.³

Vervuiling • Vervuiling van kruidenproducten met farmaceutische middelen blijkt vooral een specifiek probleem van Chinese gepatenteerde medicijnen te zijn. Bij collectie van 2609 samples van traditionele Chinese medicijnen bleek

Tabel *Cochrane reviews*, behandeling met Chinese kruiden (2007)

Indicatie	Methoden	Resultaten	Conclusies
Keelpijn ⁸	7 trials, n=1253; methodologie matige kwaliteit (klasse C evidence)	3 formularia beter dan controles: OR 1,54 – 5,39 (ruime 95%-BI). Bij 4 formularia is effectiviteit vergelijkbaar met controles.	'De effectiviteit van TCM in de behandeling van keelpijn is controversieel en twijfelachtig. We kunnen geen enkele TCM aanbevelen als een effectieve remedie voor keelpijn t.g.v. het gebrek aan klinische trials van hoge kwaliteit.'
Verkoudheid ⁹	14 studies, n=2440; methodologie matige kwaliteit (klasse C evidence)	In 6 studies werden 5 kruiden gevonden die herstel beter bevorderden dan controles. In de overige 8 werden 5 kruiden even effectief bevonden. In alle studies bestond een grote waarschijnlijkheid van verschillende soorten bias.	'Chinese kruiden zouden de symptomatische fase van verkoudheid kunnen verkorten. Echter, het gebrek aan klinische trials van hoge kwaliteit betekent dat we niet in staat zijn om een TCM aan te bevelen tegen verkoudheid.'
Hyperthyroïdie ¹⁰	13 trials, n=1770, lage kwaliteit	De resultaten toonden dat – vergeleken met alleen antithyroïdale middelen – combinatie met TCM voordelen zou kunnen hebben in het verlagen van recidieven en bijwerkingen, het verlichten van de symptomen en het verbeteren van de laboratoriummakers (thyroïdale antistoffen en schildklierfunctie).	'De resultaten suggereren dat TCM als aanvulling van andere routinebehandeling een therapeutisch potentieel hebben voor patiënten met hyperthyroïdie. Echter, door methodologische beperkingen kunnen we geen goed opgezette trial identificeren om krachtige evidence te leveren voor TCM in de behandeling van hyperthyroïdie. We kunnen momenteel dus geen enkel preparaat of formularium aanbevelen voor klinisch gebruik.'
Esofaguskanker ¹¹	43 trials, waarvan bij navraag i.i.g. 16 niet-RCT's	Gebrek aan geloofwaardige RCT's leidt ertoe dat we geen conclusie kunnen trekken om het gebruik van TCM als een behandeling van esofaguskanker aan te bevelen of te ontraden.	'Er was geen evidence voor het effect van TCM in de behandeling van esofaguskanker, omdat er tot nog toe geen enkele betrouwbare RCT in dit vak bestaat.'
Bijwerkingen van chemotherapie tegen borstkanker ¹²	7 RCT's, n=542, allemaal van lage kwaliteit	Slechts één studie toont een verbetering in misselijkheid, overgeven en moeheid; 2 kruiden zouden de kwaliteit van leven kunnen verbeteren. Eén studie rapporteerde dat TCM enig effect zou kunnen hebben in het reduceren van lever- en niertoxiciteit, maar verschillen waren niet statistisch significant.	'Deze review levert beperkte evidence over de effectiviteit en veiligheid van TCM in het verlichten van chemotherapie-geïnduceerde korte-termijn bijwerkingen. Als TCM samen met chemotherapie gebruikt worden zou het enige voordeel kunnen geven aan borstkankerpatiënten in termen van verbetering in beenmerg en kwaliteit van leven. Maar de evidence is te beperkt om betrouwbare conclusies te trekken.'
Vasculaire dementie ¹³	9 referenties over Yizhi-capsule, waarvan bij navraag i.i.g. 2 niet-RCT's	Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. 4 referenties beschreven dezelfde studie; 3 studies werden geëxcludeerd, omdat 'positief middel' als controle werd gebruikt.	'Er is geen evidence vanuit RCT's om het gebruik van Yizhicapsule als een behandeling voor vasculaire dementie te ondersteunen of te verwerpen.'
Herseninfarct ¹⁴	6 trials, n=494	Dan Shen agentia waren geassocieerd met een significante toename in het aantal patiënten met neurologische verbetering; Peto OR 3,02 (95%-BI 1,73-5,26). De trials onderzochten geen kwaliteit van leven.	'De methodologische kwaliteit van alle geïnccludeerde studies was matig. Betrouwbare conclusies konden niet getrokken worden op basis van de huidige data.'

Afkortingen: TCM, traditionele Chinese (kruiden)medicijnen; RCT's, randomized clinical trials; OR, odds ratio; 95%-BI, 95%-betrouwbaarheidsinterval.

23,7% farmaceutische vervalsingen, waaronder paracetamol en prednisolon, te bevatten.⁴ In veel geëxporteerde medicijnen uit China, zoals *Miracle Herb*, *Tung Shueh* en *Chuifong Toukuwan*, werden NSAID's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) en benzodiazepines gevonden.⁵ Het laatstgenoemde preparaat (*Chuifong Toukuwan*) is berucht wat betreft vervuiling

met farmaceutische middelen. In de afgelopen 30 jaar bevatte dit kruidenmiddel onder andere NSAID's (indomethacine en diclofenac), bloeddrukverlagers (hydrochloorthiazide), diazepam (Valium), corticosteroiden en dexamethason.⁶ Door onnauwkeurigheid in de bijsluiters van kruidenproducten kunnen bijwerkingen en

interacties ten onrechte geweten worden aan deze specifieke kruiden, terwijl de oorzaak in werkelijkheid ligt bij bijgevoegde farmaceutische middelen of zware metalen.³ Vervuiling met zware metalen blijkt niet ongewoon in Aziatische kruidenproducten. Bij het analyseren van Aziatisch gepatenteerde medicijnen in kruidenwinkels in Californië (VS) bleken maar liefst 24 van 251 (9,6%) lood te bevatten, 36 producten (14,3%) arsenicum (rattenkruid) en 35 middelen (13,9%) kwik.⁷

Cochrane • In de tabel staan de *Cochrane reviews* (2007) naar behandeling met traditionele Chinese medicijnen (TCM). De onderzochte ziekten zijn zeer divers, variërend van milde klachten (keelpijn en verkoudheid) tot ernstige ziekten, zoals hyperthyreoïdie (overmatige werking van de schildklier), slokdarmkanker, bijwerkingen van chemotherapie tegen borstkanker, vasculaire dementie en herseninfarct. Zo verschillend als deze ziekten zijn, zo eenduidig zijn de conclusies. De geanalyseerde studies zijn meestal van matige methodologische kwaliteit en tonen nauwelijks tot geen verschil in vergelijking met de controlebehandeling.

Blaaskanker en nierfalen • Een casus toont de gevaren van ongereguleerde kruidentherapie.¹⁵ Naar aanleiding hiervan ontstond een levendige discussie in de *Lancet*.¹⁶⁻¹⁹ Een 30-jarige Chinese man werd doorverwezen door de huisarts in verband met bloederige urine (macroscopische hematurie). Anamnestiche werden geen andere klachten aangegeven; familie-anamnese wat betreft nierziekten en de voorgeschiedenis van patiënt waren blanco. Lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op; laboratoriumonderzoek toonde een hoog creatinine (200 µmol/L), wat duidt op nierfalen. Nefrologische screening en urinekweek waren negatief; een echo van de urinewegen was normaal. Enkele dagen later kwam hij terug in verband met het uitplassen van een grote solide massa. Bij histopathologische onderzoek werden kankercellen (van transitionele celtype) gevonden. Cystoscopie toonde een locale blaastumor, waarvoor resectie van de tumor werd uitgevoerd. Op een CT-scan werd geen extravasculaire uitbreiding gezien (dat wil zeggen groei tot buiten de blaas). Als behandeling kreeg hij intravasculaire chemotherapie (s.l. rechtstreeks in de blaas).

De waarschijnlijke oorzaak: het Chinese kruid *Longdan Xieganwan*, dat de patiënt gedurende minstens vijf jaar gebruikte, om zijn lever te 'stimuleren'. Dit middel zou de 'overma-

tige hitte uit lever en galwegen draineren.¹⁶ In een reactie van Grant et al.¹⁶, waarover later meer, wordt deze causale relatie tussen *Longdan Xieganwan* en de blaas- en nierziekten overigens betwijfeld.

Vervolgens ontwikkelde deze Chinese jongeman ondanks het vermijden van Chinese kruiden terugkerende blaastumoren (recidiverende transitionele-celcarcinomen). De behandeling bestond uit herhaalde cystoscopische verwijdering van het tumorweefsel; hij weigerde cystectomie (verwijderen van de urineblaas). Een jaar later werd in een nierbiopt interstitiële fibrose gevonden, passende bij een nefropathie (nierziekte) t.g.v. Chinese kruiden. Deze nierziekte verergerde tot eindstadium nierfalen, waarvoor hij twee jaar later een niertransplantatie zou krijgen.¹⁵

Discussie in *The Lancet* • Naar aanleiding van het verhaal over deze 30-jarige Chinese man, die *na* – en al dan niet *door* – het gebruik van *Longdan Xieganwan* blaaskanker en nierfalen ontwikkelde, ontstond een heftige discussie in de *Lancet*. In het redactionele commentaar van hetzelfde tijdschrift stond onder de titel *Don't forget pharmacognosy*: 'Deze casus benadrukt de toxiciteit van het actieve ingrediënt, aristolochiazuur. Zulke casus levert ammunities aan artsen die alternatieve of complementaire geneeswijzen verafschuwen.'¹⁷

Grant et al. plaatsen kritische kanttekeningen bij deze casusbeschrijving.¹⁶ Zij schrijven in de *Lancet*: 'Deze casusbeschrijving levert geen bewijs dat *Longdan Xieganwan*, genomen door de patiënt, aristolochiazuur bevatte.' Tevens zouden er zijn geen DNA-adducten gezocht/gevonden zijn in de weefselbiopten. DNA-adducten zijn 'samenklontingen' van DNA met kankerverwekkende stoffen, zoals aristolochiazuur. DNA-adducten worden in het voorstadium van veel soorten kanker gevonden in het betreffende weefsel.

Ook schrijven Grant et al. dat bij deze patiënt andere oorzaken ten grondslag kunnen liggen aan de nierziekte, zoals het gebruik van pijnstillers (analgetica), antimicrobiële middelen, NSAID's en plastabletten (diuretica). Ten slotte vinden ze de titel *Chinese herbal uropathy and nephropathy* 'onwetenschappelijk en onredelijk'.¹⁶ De reden daarvoor moge duidelijk zijn: ze betwijfelen immers het oorzakelijke verband tussen het gebruik van een Chinees kruidenmiddel en de blaas- en nierziekten (uropathie en nefropathie).

De auteurs van deze casus reageren op hun beurt weer op de bovengenoemde kritiek van Grant et al. In hun antwoord schrijven ze dat

het beloop bij deze patiënt 'karakteristiek en zeer suggestief is voor vergiftiging met aristolochiazuur.'¹⁸ Aristolochiazuur is een bestanddeel van *Longdan Xieganwan*, dat deze patiënt minstens vijf jaar heeft gebruikt. Verder reageren ze op de kritiek dat er geen DNA-adducten gezocht/gevonden zijn in de weefselbiopten. Ze laten weten dat transurethrale resectie te weinig weefsel oplevert om DNA-adducten t.g.v. aristolochiazuur te analyseren.¹⁸ En zonder weefsel kunnen ook geen DNA-adducten gezocht worden.

In een ander artikel schrijven Farrant & Lampert namens het Engelse *Register of Chinese Herbal Medicine* (RCHM) dat ze 'met bezorgdheid' het verhaal van deze patiënt lezen.¹⁹ 'Zulke casus ontstellen en benadrukken de urgente noodzaak tot regulatie van Chinese kruidengeneeskunde.' Het RCHM regelt de praktijk van Chinese kruidengeneeswijzen in Engeland. Er zijn volgens hen in Engeland meer dan 400 gekwalificeerde beoefenaars. Regulatie is echter op vrijwillige basis. 'Al onze leden zijn bewust dat aristolochiazuur verboden is in Engeland', schrijven ze. Deze stof dient nooit in een kruidenbehandeling opgenomen te worden.¹⁹

Reacties van autoriteiten • De verklaring voor een (waarschijnlijk) causaal verband tussen het gebruik van *Longdan Xieganwan* en het ontstaan van blaaskanker en nierfalen bij deze Chinese jongeman is als volgt. Dit kruidenmiddel bevat het nefrotoxische aristolochiazuur. Er is bekend dat na gebruik van het Chinese kruid *Longdan Xieganwan*, ondanks het verder vermijden hiervan, in de loop der jaren de ziekte kan verergeren tot nierfalen. Aristolochiazuur is ook een potente urologisch carcinogeen, dat DNA-adducten kan veroorzaken. Na blootstelling aan aristolochiazuur bestaat een zeer hoge

incidentie van blaaskanker en de voorstadia daarvan (uroepitheliale atypie en transitioneelcarcinomen).

Wat zijn de maatregelen tegen dit (potentieel) kankerverwekkende middel geweest? Na een waarschuwing door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) over de nefrotoxiciteit van *Longdan Xieganwan* verving de producent in 2002 het kruid. In 2004 zijn meer dan 100 Chinese nierpatiënten een gezamenlijk proces tegen de fabrikant gestart. Aristolochiazuur wordt door veel landen geboycot, maar het blijft via internet beschikbaar.¹⁵

De Engelse MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) heeft nieuwe richtlijnen voor consumenten opgesteld voor het veilige gebruik van kruidenmiddelen en het vermijden van producten van lage kwaliteit met een gezondheidsrisico. De belangenorganisaties van (Chinese) kruidengenezers geven op dit MHRA-standpunt in *Lancet Oncology* een reactie.²⁰ Deze respons is negatief beschouwd slechts politiek correcte retoriek en positief beschouwd hoopgevend. Michael McIntyre van *European Herbal Practitioners Association* zegt namelijk: 'Een goedgetrainde herbalist zal altijd samenwerken met de behandelende arts en zal niet aanbevelen om een voorgeschreven medicijn te staken zonder eerst tot overeenstemming te komen met de voorschrijvende dokter.'

Tony Roper, *Register of Chinese Herbal Medicine*, verwelkomt het rapport: 'We loven de actie van de MHRA en hopen dat verdere gerechtelijke vervolgingen van onethische praktijken zullen volgen om een Chinese kruiden traditie te bewaren die de moderne geneeskunde enorm veel te bieden heeft.'²⁰ ●

Literatuur

1. Eisenberg DM et al. *JAMA* 1998;280:1569-75.
2. Barnes J et al. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:496-500.
3. Fugh-Berman A. *Lancet* 2000;355(9198):134-8.
4. Huang WF et al. *J Clin Pharmacol* 1997;37:344-50.
5. Gertner E et al. *Arthritis Rheum* 1995;38:614-7.
6. Vander Stricht BI et al. *BMJ* 1994;308:1162.
7. Ko RJ et al. *N Engl J Med* 1998;339:847.
8. Shi Y et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004877.
9. Wu T et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004782.
10. Zen XX et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005450.
11. Xin W et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD004520.
12. Zhang M et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004921.
13. Wu TX et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005382.
14. Wu B et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004295.
15. Laing C et al. *Lancet* 2006;368(9532):338.
16. Grant A et al. *Lancet* 2006;368(9545):1416.
17. Editorial. *Lancet* 2006;368(9532):260.
18. Hamour S et al. *Lancet* 2006;368(9545):1417.
19. Farrant E, Lampert N. *Lancet* 2006;368(9545):1416-7.
20. Kerr C. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):714.