

# Lucratief, zonder medisch nut en soms gevaarlijk

P.A. van Zwieten

**Herhaaldelijk en niet zonder redenen wordt er zowel in de medisch-wetenschappelijke literatuur als in andere media aandacht besteed aan hart- en vaatziekten. In Nederland bijvoorbeeld is er bij 40% van alle overlijdensgevallen sprake van hart- en vaatziekten. Behalve tot deze aanzienlijke mortaliteit leiden deze aandoeningen ook tot ernstige morbiditeit en tot hoge kosten in de gezondheidszorg. Geen wonder dus dat intensief is gezocht naar therapeutische en preventieve behandelingen, waarbij in de afgelopen decennia diverse goede resultaten zijn verkregen. Interventiecardiologie (bijvoorbeeld dotteren en pacemakerimplantatie) en cardiothoracale chirurgie (vooral bypasschirurgie en klepreconstructies) worden gezien als spectaculaire aanwinsten, die bovendien aanschouwelijk zijn voor het grote publiek en de media.**

Minder uiterlijk spectaculair, maar niet minder belangrijk is de behandeling met geneesmiddelen, die juist in de afgelopen vijf tot zes decennia tot enorme ontwikkelingen en verbeteringen heeft geleid. Men denke hierbij aan de ontwikkeling van enkele zeer belangrijke groepen farmaca, zoals  $\beta$ -blokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten (AT<sub>1</sub>-blokkers, ARB's), diverse vasodilatantia, anti-thrombotica, lipidenverlagers (statines) en anti-arrhythmica. De werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel van al deze middelen zijn goed in kaart gebracht volgens de tegenwoordig vereiste procedures, waarbij *clinical trials* en *post-marketing surveillance* gebruikelijk zijn.

De aanzienlijke omvang van het gebied hart- en vaatziekten heeft ook de nodige belangstelling van het circuit van alternatieve geneesmiddelen en dieetmaatregelen getrokken, zodat op dit terrein een grote markt is ontstaan. De grote financiële consequenties van deze benadering zullen daarbij zeker een rol spelen.

**Werkzaamheden en veiligheid van geneesmiddelen** • Het lijkt vanzelfsprekend dat van alle geneesmiddelen die aan patiënten zullen worden voorgeschreven en toegediend, de therapeutische (en eventueel preventieve) werkzaamheid goed is aangetoond en gedocumenteerd. Eveneens geldt dit voor de veiligheid van zulke middelen. In feite wordt deze kritische beoordeling van nieuwe en bestaande farmaca nog slechts sinds enkele decennia daadwerkelijk toegepast. Eisen aan veiligheid van geneesmiddelen werden sinds de jaren zestig

van de 20<sup>ste</sup> eeuw enorm verscherpt naar aanleiding van het thalidomidedrama (Softenon<sup>®</sup>; Contegan<sup>®</sup>). Ook de eisen aan de therapeutische werkzaamheid van geneesmiddelen werden kort daarna scherper geformuleerd. De zeventiger en tachtiger jaren brachten de grootschalige toepassing van epidemiologisch geneesmiddelenonderzoek, dat wil zeggen 'clinical trials' en daarna de meta-analyses. Zonder dergelijk onderzoek, waarbij de werkzaamheid bij patiënten zoveel mogelijk in maat en getal wordt vastgelegd, is het niet meer mogelijk om nieuwe middelen te laten registreren, dan wel om bestaande farmaca te handhaven. Met andere woorden: gerandomiseerd onderzoek bij patiënten op epidemiologische schaal is vereist als basis om de werkzaamheid (en ook de veiligheid) van geneesmiddelen vast te stellen. Cardiovasculaire ziekten en farmaca werden en worden aan dergelijk onderzoek voortdurend onderworpen. Een voordeel bij dit soort trials is dat de te meten cardiovasculaire parameters/criteria meestal goed te kwantificeren zijn, althans minder moeilijk dan bij andere typen ziektebeelden (bijvoorbeeld neurologische of psychiatrische). Eenieder met enige kennis van zaken is er van overtuigd dat deze kritische beoordeling van reguliere geneesmiddelen onontbeerlijk is om hun werkzaamheid objectief en kwantitatief vast te stellen. Hetzelfde behoort echter ook te gelden voor alle alternatieve middelen, die therapeutisch/preventief worden toegepast. Met andere woorden: er zijn geen redenen om alternatieve geneesmiddelen qua werkzaamheid en veiligheid anders te evalueren dan de reguliere farmaca.

Conclusie: alternatieve geneesmiddelen moeten kritisch en volgens moderne methoden worden getoetst!

### **Bij welke cardiovasculaire aandoeningen zijn alternatieve geneesmiddelen/diëten geprobeerd?**

• Toepassingen van een speciaal dieet, alternatief of niet, kan slechts na geruime tijd medische of andere gevolgen hebben. Vandaar dat ook de dieetmaatregelen die buiten het regulier-medische terrein vallen vooral geprobeerd zijn op langere termijn, d.w.z. bij chronische, langzaam verlopende aandoeningen. Voorbeelden zijn hypertensie, dyslipidaemie, stabiele angina pectoris en secundaire preventie na doorgemaakt acuut coronair syndroom (ACS).

In grote trekken geldt hetzelfde voor de toepassing van alternatieve geneesmiddelen en eventuele andere alternatieve therapeutische of preventieve benaderingen, die vooral mikken op chronisch verlopende aandoeningen.

Een frappant voorbeeld is de veelvoudig voorkomende aandoening hypertensie (hoge bloeddruk). De aandoening verloopt langdurig zonder subjectieve symptomen, leidt echter na enkele decennia tot ernstige complicaties zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident (cva: beroerte), beschadiging van de nier, dissectie van de aorta. Therapie met reguliere geneesmiddelen heeft dikwijls goed resultaat, op voorwaarde dat de patiënt goed meewerkt en zijn medicatie trouw inneemt.<sup>1</sup> Gezien de omvang van het probleem is het niet verbazend dat ook het alternatieve circuit op dit terrein actief is.

Acute cardiovasculaire aandoeningen, zoals het acute coronaire syndroom (ACS, myocardinfarct; instabiele angina pectoris), ernstige hartritmestoornissen, ernstig hartfalen etc., blijven voor hun behandeling gelukkig in handen van specialisten in de klinische centra zonder dat alternatieve methoden daarbij een rol spelen.

### **Alternatieve geneesmiddelen bij hart- en vaatziekten •**

#### *a. Homeopathie*

De 'grondideeën der homeopathie' zijn in dit tijdschrift herhaaldelijk besproken en behoeven hier geen verdere toelichting.

Speciale studies met homeopathische middelen gericht op cardiovasculaire aandoeningen zijn in de literatuur weinig te vinden. Wel wordt verondersteld dat sommige, uit planten bereide homeopathische preparaten speciale affiniteit voor het hart hebben. Voorbeelden zijn crataegus, convalaria, spigelia. Dergelijke preparaten worden nauwelijks doelgericht

bij diverse cardiale aandoeningen gebruikt, vooral in de Duitstalige landen.<sup>2,3</sup> Voor enigerlei werkzaamheid is volgens moderne criteria geen bewijs voorhanden, zodat op zijn best een niet nader gedefinieerd placebo-effect verwacht zou mogen worden.

In dit verband zij gewezen op de in 2005 in *The Lancet* gepubliceerde meta-analyse, die laat zien dat homeopathische middelen niet meer dan een placebo-effect bieden.<sup>4</sup>

#### *b. Vitamines*

Volgens de klassieke definitie zijn vitamines chemische verbindingen die van buitenaf moeten worden aangevoerd voor de normale functie van het organisme. Vitaminetoediening als farmacon is alleen zinvol bij deficiëntie.

Vitamines kunnen als zodanig niet worden beschouwd als alternatieve farmaca. Desalniettemin worden vitamines op grote schaal als medicament toegediend. Zonder dat er sprake is van een tekort, zodat er in feite geen medische indicatie aanwezig is. Dit geldt ook voor de multivitaminepreparaten. Voor enkele vitamines wordt een indicatie geclaimd, die nooit werkelijk onderbouwd is. Wij noemen enkele voorbeelden, gericht op de toepassing bij cardiovasculaire aandoeningen.

**Vitamine C.** Vitamine C (ascorbinezuur) als antioxidans is incidenteel onderzocht bij hypertensie en ook als mogelijke cardioprotectieve maatregel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Een overtuigende bloed-drukverlagende werking bij hypertensiepatiënten werd, afgezien van enkele incidentele, maar geringe effecten, niet vastgesteld.<sup>5</sup> Evenmin werd in het HPS-trial een beschermende werking vastgesteld bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico.<sup>6</sup> Er zijn geen redenen om vitamine C voor dergelijke aandoeningen voor te schrijven – dergelijke patiënten hebben geen scheurbuik (en dus geen deficiëntie)! Hoge doseringen vitamine C zijn zelfs schadelijk, vooral vanwege het risico dat nierstenen ontstaan.

#### **Vitamine E ( $\alpha$ -tocoferolacetaat)**

Ook vitamine E is een antioxidans en radicalenvangend preparaat en werd daarom bij enkele cardiovasculaire aandoeningen onderzocht, hoewel een deficiëntie aan vitamine E bij de mens uiterst zeldzaam is (bij ontbreken van  $\beta$ -lipoproteïne als vitamine-E-carrier). Als secundaire preventie na een myocardinfarct en bij patiënten met een algemeen hoog cardiovasculair risico vertoonde vitamine E geen enkel nuttig effect<sup>6</sup> en leidde zelfs tot hogere sterfte.<sup>7</sup> De aanbeveling om vitamine E als supplement toe te passen bij hart- en vaatziekten is daarom niet gerechtvaardigd, ook niet indien vitamine

E in de vorm van een multivitaminepreparaat wordt toegediend.

**Foliumzuur.** Foliumzuur (ook wel vitamine B11 genoemd) wordt opgenomen via plantaardig voedsel en kan ook in de vorm van tabletten worden toegediend. Evenals sommige andere B-vitamines verlaagt foliumzuur na toediening per os de verhoogde plasmaconcentraties van homocysteïne dat beschouwd wordt als een 'marker' voor coronaire hartziekten. In enkele epidemiologische onderzoeken (bijv. HOPE; NORVIT) verlaagde foliumzuur weliswaar de homocysteïneconcentraties na doorgehaakt hartinfarct, zonder echter secundaire preventie te bieden.<sup>8</sup>

Vooralsnog moet worden geconcludeerd dat foliumzuurtoevoeging (dosering  $\leq 1$  mg per dag) niet kan worden aanbevolen als preventieve maatregel bij ischaemische hartziekten.<sup>8</sup> Hetzelfde geldt wat betreft recidief-veneuze trombose.

Ter discussie staat verder een ongunstig effect van foliumzuur op de progressie van sommige maligne tumoren.<sup>8</sup>

Wel bewezen en overtuigend is de toediening van foliumzuur aan zwangere vrouwen als bescherming tegen neurale buisdefecten bij de vrucht.

#### c. Chelatietherapie

Chelatietherapie, ontwikkeld in de zestiger jaren van de vorige eeuw, berust op de speculatie dat decalcificatie van atheromateuze plaques therapeutische zinvol zou zijn bij coronaire hartziekten, perifere vaatlijden en andere aandoeningen veroorzaakt door atherosclerose. Chelatietherapie wordt uitgevoerd door herhaalde intraveneuze infusies van  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$  (= ethyleendiamine-tetracetaat, als dinatriumzout). Later werd de speculatie uitgebreid met het idee dat niet alleen chelatie met calcium maar ook met andere metalen (bijv. ijzer, aluminium etc.) de geclaimde therapeutische werking zou verklaren. Het idee van de decalcificatie werd door een groot mediaoffensief gepropageerd en begrijpelijk gemaakt voor het publiek, naar analogie van het ontkalken van waterleidingen, wasmachines etc. In een meer 'wetenschappelijk' verband werd  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$  ten onrechte verkocht als calciumantagonist.

Diverse 'klinieken' en instellingen, ook in Nederland, hielden en houden zich bezig met chelatietherapie als een financieel lucratieve ingreep –  $\text{Na}_2\text{-EDTA}$  is een zeer goedkoop product, terwijl de ingreep duur betaald moet worden. Nooit werd enigerlei nuttig effect van deze ingreep aangetoond, zoals beschreven in een overzichtsartikel van Knudtson et al.<sup>9</sup> Desalniettemin is een groot onderzoek (de

TACT-studie) gestart door de Amerikaanse NIH<sup>10</sup>, een onbegrijpelijk voornemen. Het is even onbegrijpelijk dat in Nederland en ook elders nog diverse centra bestaan, die sans gêne chelatietherapie mogen toepassen. Enigerlei werkzaamheid is slechts speculatief en zeer onwaarschijnlijk, terwijl ook de veiligheid verre van overtuigend is.

#### d. Fytotherapie; kruidengeneeskunde (herbal medicine)

Het zoeken en toepassen van geneeskrachtig plantaardig materiaal is van alle tijden. Dat dergelijk materiaal in bepaalde gevallen medisch nut kan hebben lijdt geen twijfel, zoals blijkt uit diverse klassieke voorbeelden. Volgens moderne inzichten en onderzoek blijkt dan dat in dergelijk materiaal werkzame chemische verbindingen aanwezig zijn, die eventuele effecten verklaren. Om vele redenen is het echter logisch en wenselijk om de zuivere verbindingen toe te dienen in plaats van het complexe plantaardige materiaal. Helaas begint er zich een soort bijgeloof te ontwikkelen, mede gevoed door de media, de milieubeweging en ook door commerciële factoren, dat intacte planten (en wat daarvan wordt afgeleid en verkregen) beter zouden zijn dan de zuivere chemische verbindingen die uit dit materiaal zijn geïsoleerd.<sup>11</sup> Volgens dit zich uitbreidende bijgeloof zouden plantaardige producten a priori minder toxisch zijn dan pure chemische stoffen en ook therapeutisch effectiever. Daarbij wordt vergeten, dat sommige geneeskrachtige planten en hun componenten zeer toxische gevolgen kunnen hebben, zoals bijv. digitalis, ergotamine-derivaten uit *secale cornutum* etc. 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 bij patiënten toepasbaar, meestal zonder een officiële registratie voor een bepaalde cardiovasculaire aandoening. Soms worden dergelijke preparaten als homeopathische middelen gebruikt en zijn dan in principe niet werkzame placebo's.<sup>4</sup> Ook zijn er diverse preparaten bekend als fytofarmaca waarbij wel degelijk biologische effecten en ook bijwerkingen kunnen ontstaan. In de Duitstalige landen speelt deze aanpak een veel grotere rol dan in de Beneluxlanden.<sup>2,3</sup> In de Duitse *Rote Liste* (een complete opsomming van alle geregistreerde geneesmiddelen) worden nog steeds tientallen fytofarmaca vermeld. Vermakelijk is de vermelding van diverse knoflookpreparaten voor de bestrijding van atherosclerose en de gevolgen daarvan. Wij noemen enkele voorbeelden (zie de tabel) van fytofarmaca. Geen van de genoemde

Plant aardig preparaat	Therapeutische claims
Convallaria majalis Crataegus oxyacantha Urginea maritima Adonis vernalis	Hartfalen, alleen in een milde vorm (NYHA II)
Crataegus oxyacantha	Coronarialijden (stabiele angina pectoris)
Knoflook ( <i>Allium sativum</i> )	Atherosclerose, Perifeer vaatlijden (arterieel)
Gingko biloba (ook als Tavonin®)	Perifeer vaatlijden (arterieel)
Kastanje-extract ( <i>Aesculus hippo-castanum</i> )	Verneuze insufficiëntie; varices

Tabel Diverse fytofarmaca (vooral gebruikt in de Duitstalige landen) en de bijbehorende therapeutische claims. Alleen Ginko biloba wordt vermeld in het Nederlandse *Informatorium medicamentorum*.

preparaten is onderworpen aan modern onderzoek teneinde de werkzaamheid te documenteren. Gingko biloba (ook als Tavonin®) is het enige preparaat in deze reeks dat ook in het Nederlandse *Informatorium medicamentorum* (KNMP) wordt vermeld.

**Veiligheid en bijwerkingen van niet-reguliere cardiovasculaire farmaca** • Zoals besproken in het voorafgaande is de werkzaamheid van de diverse niet-reguliere geneesmiddelen in het cardiovasculaire gebied onvoldoende bewezen. De vraag rijst dan in hoeverre deze farmaca, die in feite zonder indicatie worden toegepast, veilig zijn qua bijwerkingen en andere problemen. Een verder punt van discussie is de vraag of diverse andere preparaten uit de toxicologische of alternatieve sfeer relevante cardiovasculaire problemen opwerpen, bijvoorbeeld ook door interacties te veroorzaken met reguliere geneesmiddelen.

#### a. Homeopathische middelen

Lege artis bereide homeopathische farmaca zijn qua mogelijk werkzame componenten zo laag gedoseerd, dat ze geen relevante bijwerkingen of toxiciteit kunnen veroorzaken. Dit in weerwil van de waarschuwingen van overtuigde homeopaten, dat juist zeer laag geconcentreerde, sterk verdunde, preparaten niet zonder risico zouden zijn.<sup>11</sup> Vanuit de reguliere geneeskunde/farmacotherapie gezien, zijn homeopathische middelen hoogstens riskant omdat ze de toepassing van werkzame reguliere farmaca uitstellen of verhinderen.

#### b. Vitamines

Laag gedoseerde vitamines, zoals in allerlei multivitamepreparaten zijn waarschijnlijk

veilig en zonder relevante bijwerkingen, terwijl hun medische indicatie niet overtuigend is.<sup>12</sup> Toepassing in hogere doseringen is echter minder onschuldig. Voor cardiovasculair toegepaste vitamines lijkt dit in ieder geval te gelden voor vitamine C, dat in hoge doseringen de vorming van oxalaat-nierstenen blijkt te stimuleren.<sup>5</sup> Vitamine E blijkt geen enkel medisch nut te vertonen, heeft echter tot dusver geen relevante toxiciteit laten zien, behalve in een recente studie (meta-analyse) waarin een verhoogde mortaliteit als gevolg van vitamine E-suppletie werd beschreven.<sup>13</sup> Foliumzuur staat ter discussie als een B-vitamine die de groei van maligne tumoren zou kunnen bevorderen.<sup>8</sup>

#### c. Chelatietherapie

Hogere doseringen of te snelle toediening van Na<sub>2</sub>-EDTA kunnen leiden tot hypocalciëmie en/of beschadiging van de niertubuli met functieverlies.<sup>12</sup> Ook bij lagere doseringen kunnen bijwerkingen optreden, zoals hoofdpijn, aderonsteking, bloeddrukdaling etc.: al met al zeer ongewenste reacties van een middel, waarvoor enigerlei therapeutisch effect nooit aannemelijk is gemaakt, laat staan bewezen.

#### d. Fytofarmaca; kruidengeneeskunde (herbal medicine)

De in de Duitstalige landen geregistreerde kruidenpreparaten zijn onderwerpen aan de gebruikelijke onderzoeken over veiligheid. Hun bijwerkingen, voor zover beschreven, zijn meestal niet zeer relevant en niet gevaarlijk. Dit houdt echter niet in, dat dergelijke preparaten enige medisch nut zouden hebben. Bijwerkingen van Gingko biloba (Tavonin®) werden onlangs via Lareb gepubliceerd.<sup>14</sup> Bedenklijk qua veiligheid zijn echter de meer

exotische preparaten, zoals ayurvedische en Chinese kruidenmedicatie. Chinese kruidenpreparaten bevatten dikwijls glucocorticoiden in concentraties die voldoende hoog zijn om relevante bijwerkingen te veroorzaken, die juist bij cardiovasculaire patiënten zeer ongewenst zijn. Ook is aangetoond, dat sommige preparaten zware metalen bevatten (bijvoorbeeld mangaan in Chien Pu Wan-tabletten).<sup>15</sup> Ook ayurvedische preparaten blijken zware metalen als lood te kunnen bevatten, zoals onlangs is beschreven in verband met een loodintoxicatie door dergelijke middelen.<sup>16</sup> Het gebruik van dergelijke middelen die geen enkel medisch nut hebben, moet ook vanwege hun toxische eigenschappen worden afgereden en vermeden.

#### e. Interacties

Tenslotte zij vermeld, dat sommige kruidenpreparaten die niet op cardiovasculaire aandoeningen gericht zijn, aanleiding kunnen geven tot nadelige interacties met reguliere cardiovasculaire geneesmiddelen.<sup>17,18</sup> Bekend is het voorbeeld van het hypericumpreparaat *Hyperici herba*, dat als antidepressivum wordt gebruikt. Als enzyminductor veroorzaakt dit middel<sup>19</sup> interacties met coumarines (vitamine K-antagonisten), digoxine, kinidine, ivabradine en ook met diverse niet-cardiovasculaire farmaca.

**Conclusie** • De farmacotherapie van verschillende cardiovasculaire aandoeningen is in de afgelopen vier tot vijf decennia belangrijk uitgebreid en verbeterd. Deze gunstige ontwikkeling is op grote schaal bevestigd in de vorm van modern klinisch farmacologisch en epidemiologisch onderzoek. Dergelijk onderzoek is niet of nauwelijks uitgevoerd voor de in dit artikel genoemde niet-reguliere middelen. Dit geldt dus ook voor homeopathische preparaten, vitamines zonder indicatie, chelatietherapie en fytofarmaca. Een steekhoudende vergelijking tussen alternatieve preparaten en reguliere, geaccepteerde middelen is bovendien tot dusver niet mogelijk, omdat adequaat modern onderzoek slechts voor de reguliere farmaca is uitgevoerd. De alternatieve niet-reguliere middelen hebben dus tot dusver niet aantoonbaar bijgedragen tot de verbetering van de farmacotherapie van hart- en vaatziekten, dit in schril contrast tot de ontwikkeling van de sterk verbeterde en steeds veelzijdiger reguliere farmaca. Bovendien zijn sommige van de alternatieve farmaca of preparaten geenszins ongevaarlijk, hetgeen in het bijzonder geldt voor sommige exotische fytofarmaca. ●

*Prof. dr. P.A. van Zwieten, klinisch farmacoloog, is emeritus hoogleraar aan AMC/UvA*

#### Literatuur

1. Birkenhäger, W.H.; de Leeuw P.W., Handboek Hypertensie, Uitg. de Tijdstroom, Utrecht 2003
2. Haas, H.; Arzneipflanzkunde, BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim, 1991
3. Schulz, V.; Hänsel, R.; Tyler, V.E., Rational phytotherapy, Springer Verlag, Berlin, 1998
4. Shang, A; Huwiter-Müntener, 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
5. Kim, M.K.; Sasaki, S; Sasazuk, S; et al, Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure, *Hypertension* 2002, 40: 797-803
6. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial, *Lancet* 2002, 360: 7-22
7. Janknegt, R.; Is er in het kader van secundaire preventie van hart- en vaatziekten en grond voor het voorschrijven van Vitamine E?, *Apothekur-Vademecum* 2007, 9: nr. 1
8. Den Heijer, M.; Wat zijn de huidige inzichten van het effect van foliumzuur ter preventie van hart- en vaatziekten? *Apothekur-Vademecum* 2007, 8: nr. 10
9. Knudtson, M.L.; et al, Chelation therapy for ischemic heart disease, *JAMH* 2002; 287: 481-486
10. Atwood, K.C.; Woeckner, E; Baratz, R.Z.; Sampson, W.L, Why the NIH trial to assess chelation therapy (TACT) should be abandoned, *Medscape J Med.* 2008, 10: 115-158
11. Van Dijk, P; Geneeswijzen in Nederland, Uitg. AnkH-Hermes, Deventer, 9e druk 2003, pag. 245-262
12. Lüllmann, H.; Mohr, M.; Hein, L.; *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, 16. Auflage, pag. 244
13. Bjelakovic, G.; Nikolava, D.; Glund, L.L.; et al, Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention, *JAMA* 2007, 297: 842-857
14. Van Hunsel, F; Van Grootheest, K.; Keerzijde van kruiden, *Pharm. Weekblad* 2007; pag. 43-44
15. De Krom, M.C.T.F.M.; Boreas, A.M.H.; Hardy, E.L.M.; Mangaanintoxicatie door het gebruik van Chien Pu Wan-tabletten, *Ned. Tijdschrift Geneeskunde* 1994, 138: 2010-2012
16. Kassen, B.L.J.; Perenboom, R.M.; Chronische loodintoxicatie door ayurvedische kruiden, *Ned. Tijdschrift Geneeskunde* 2005, 149: 2893-896
17. Aggarwal, A.; Ades, P.A.; Interactions of herbal remedies with prescription cardiovascular medications, *Coranasy Artery Dis.* 2001, 12: 581-584
18. Hu, Z.; Yang, X; Hop, C.L.; et al, Herb-drug interactions, *Drugs* 2005, 65: 1239-1282
19. Luinenburg, L.; *Hypericum als KA-preparaat*, *Pharm. Weekblad* 2008, pag. 27