



Wisselwerking van ginseng met antistollingsmiddelen

Er zijn aanwijzingen dat ginseng een wisselwerking heeft met antistollingsmiddelen. Wat is ginseng en wat zijn de effecten ervan? Hoe beïnvloedt ginseng de werking van antistollingsmiddelen? En wat is het advies bij gelijktijdig gebruik van ginseng met antistollingsmiddelen? Deze factsheet gaat daarop in.

Let op: Siberische ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) is niet verwant met *Panax*-soorten.

Wat is ginseng en hoe werkt het?

Ginseng is de naam van bereidingen uit de wortels van soorten uit het geslacht *Panax* uit de Klimopfamilie (*Araliaceae*). Er zijn ten minste negen soorten *Panax* (*P*), waaronder *P. ginseng* (Koreaanse of Chinese ginseng), *P. quinquefolius* (Amerikaanse ginseng) en *P. japonicus* of *P. notoginseng* (Japanse ginseng). De twee bekendste soorten zijn *P. quinquefolius* en *P. ginseng*. Bij *P. ginseng* is er ook nog een onderscheid in witte en rode ginseng (EMA Monograph *Panax ginseng, Radix* 2013). Rode ginseng is gestoomde *Panax* ginseng-wortel en staat beschreven in de Japanse farmacopee (WHO Monograph *Radix Ginseng*, 1999).

De werkzame stoffen in de *Panax*-wortel zijn ginsenosiden. Dit zijn steroïdachtige stoffen die tot de triterpeensaponinen behoren. Ginseng wordt profylactisch en voor herstel van de mentale en lichamelijke fitheid gebruikt bij zwakte, uitputting en vermoeidheid en bij concentratieverlies (EMA Monograph *Panax ginseng, Radix*, 2013; WHO Monograph *Radix ginseng*, 1999).

Mogelijke verklaringen voor de effecten van ginsenosiden zijn dat ze:

- agonistisch werken op de receptoren van verschillende steroïdhormonen en
- de expressie en functie van verschillende andere receptoren (zoals voor tyrosinekinase, serotonine, N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA) en acetylcholine) beïnvloeden

Wat is het gevolg van het gelijktijdig gebruik van ginseng en antistollingsmiddelen?

P. quinquefolius

Het gelijktijdig gebruik van preparaten met *P. quinquefolius* en warfarine, een vitamine K-antagonist die niet in Nederland beschikbaar is, kan leiden tot een verlaging van de plasmaspiegel van warfarine en een afname van het antistollingseffect (Natural Medicines, 2018). Kruidenpreparaten met *P. quinquefolius* geven - naast de (in vitro) afname van de bloedplaatjes-aggregatie - waarschijnlijk een stimulatie van bepaalde cytochroom P450-enzymen. De stimulatie van cytochroom P450-enzymen leidt tot een verlaging van de plasmaspiegels van door cytochroom P450 gemetaboliseerde geneesmiddelen, zoals warfarine.

Literatuur

- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286(2001):208-16.
- Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res* 2010;62(3):207-27.
- Drugs.com. Zie www.drugs.com. Geraadpleegd 30 maart 2018.
- European Medicines Agency. European Union monographs and list entries. Zie www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 30 maart 2018.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8.
- Fung FY, et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled study on the anti-haemostatic effects of *Curcuma longa*, *Angelica sinensis* and *Panax ginseng*. *Phytomedicine* 2017;32:88-96.
- Gardiner P, Phillips R, Shaughnessy AF. Herbal and dietary supplement-drug interactions in patients with chronic illnesses. *Am Fam Physician* 2008;77(1):73-8.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1221-7;quiz 1228-30.
- Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Medica* 2012;78(13):1458-77.
- Hu Z, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005;65(9):1239-82.
- Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract* 2012;21(5):404-28.
- KNMP Kennisbank. Zie <https://kennisbank.knmp.nl>. Geraadpleegd 30 maart 2018.

Het netto effect van *P. quinquefolius* op de antistolling is afhankelijk van de mate van de eventuele afname van de bloedplaatjesaggregatie en daling van de warfarine plasmaspiegel. Tot nu toe zijn alleen verlaagde bloedspiegels van warfarine en verlaagde INR-waarden waargenomen bij gezonde vrijwilligers (Izzo, 2012).

P. ginseng

Ginsenosiden uit *P. ginseng* lieten in vitro een afname zien van de bloedplaatjesaggregatie (Natural Medicines, 2018; Izzo, 2012). Hoewel geïsoleerde ginsenosiden in vitro de plaatjesaggregatie remmen, lieten beschikbare klinische studies tot nu toe geen interactie tussen *P. ginseng* en warfarine zien (Izzo, 2012). Een interactie kan echter niet uitgesloten worden. Voorzichtigheid is ook geboden bij gelijktijdig gebruik van ginseng met het direct werkende orale anticoagulans (DOAC) dabigatran. Ginsengextract en ginsenoside Rg3 uit witte en rode *P. ginseng* hebben in vitro een remmende werking op P-glycoproteïne laten zien (Cho et al., 2015; Liu et al., 2011). Omdat dabigatran een P-glycoproteïne-substraat is, verhoogt ginseng mogelijk de spiegel van dabigatran door remming van P-glycoproteïne.

Verschillende antistollingsmiddelen in combinatie met *P. quinquefolius* en *P. ginseng*

Het is onbekend of de interactie van *P. quinquefolius* met warfarine ook optreedt bij andere antistollingsmiddelen. En of er een interactie van *P. ginseng* optreedt met andere antistollingsmiddelen dan warfarine of dabigatran. De hierna genoemde effecten kunt u theoretisch verwachten bij de verschillende antistollingsmiddelen.

Vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon) zorgen voor indirecte remming van de bloedstolling en worden door CYP2C9 gemetaboliseerd. Ginsenosiden remmen de bloedplaatjesaggregatie, maar induceren de metabolisering van deze anticoagulantia.

DOAC's (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran) zijn de nieuwe generatie antistollingsmiddelen. DOAC's remmen de werking van één specifiek stollingseiwit. Hoewel DOAC's soms worden beschreven als minder interactiegevoelig, is het interactieprofiel waarschijnlijk minder gunstig dan verondersteld. Het metabolisme van de DOAC's vindt namelijk onder andere plaats via P-glycoproteïne en/of CYP3A4. Ginsenosiden hebben daar ook invloed op. Bovendien remmen ginsenosiden de bloedplaatjesaggregatie.

- Liu CX et al. Herb-drug interactions involving drug metabolizing enzymes and transporters. *Curr Drug Metab* 2011;12(9):835-49.
- Natural medicines. Zie <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com>. Geraadpleegd 30 maart 2018.
- Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit. Zie <https://www.nvwa.nl>. Geraadpleegd 30 maart 2018.
- Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinetics* 2012;51(2):77-104.
- World Health Organisation. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants 1999. Zie www.who.int. Geraadpleegd 30 maart 2018.
- Yuan CS et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med* 2004;141(1):23-7.

Wat is het advies bij gecombineerd gebruik van ginseng en antistollingsmiddelen?

Totdat meer bekend is, is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van *P. ginseng* en *P. quinquefolius* met antistollingsmiddelen, zoals vitamine K-antagonisten en DOAC's.

Artsen en apothekers wordt daarom aangeraden bij het voorschrijven of afleveren van antistollingsmiddelen hun patiënten te vragen naar het gebruik van kruidenpreparaten met *P. ginseng* en *P. quinquefolius*. Patiënten die deze kruidenpreparaten gebruiken of willen gaan gebruiken, wordt geadviseerd het gebruik van deze kruidenpreparaten te stoppen of niet te starten. Als patiënten deze kruidenpreparaten toch gelijktijdig blijven of gaan gebruiken met een vitamine K-antagonist, dan moeten ze de trombosedienst waarschuwen. Bij aanwijzingen voor een bloeding - zoals pijn, zwelling, hoofdpijn, duizeligheid, zwakte, hevige bloedingen, rode of bruine urine of donkere ontlasting - moet de patiënt direct contact opnemen met zijn arts.

Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat patiënten, artsen en apothekers alle mogelijke interacties - zowel bekende als onbekende - van geneesmiddelen met kruidenpreparaten met ginseng melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Door het melden van interacties leveren zij een belangrijke bijdrage aan het veiliger gebruik van geneesmiddelen (www.lareb.nl).

Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.

Meer weten? www.npninfo.nl | NPN