

**LAREB KREEG
ZEVENTIG MELDINGEN
OVER BIJWERKINGEN**

MEESTE KLACHTEN OVER SINT-JANSKRUID BETREFFEN SUPPLEMENTEN



Uit meldingen bij Lareb blijkt dat geregistreerde producten met sint-janskruid net zo goed risico's op bijwerkingen hebben als vrij verkrijgbare supplementen, al is die laatste groep ruim in de meerderheid. Klachten beginnen vaak al binnen enkele weken na start. Het is belangrijk dat consumenten goed geïnformeerd zijn over de ongewenste bijwerkingen en mogelijke interacties.

Auteurs **Sonja van de Koppel** en **Corine Elkhart**

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum* L. fam. Hypericaceae) komt van nature voor in Nederland. Het kruid bloeit met gele bloemen rond het Sint Jansfeest op 24 juni. De belangrijkste psychoactieve componenten van sint-janskruid zijn hypericine en hyperforine [1-3]. Mensen gebruiken kruidenpreparaten met sint-janskruid als natuurlijk antidepressivum [4].

Sint-janskruid is in Nederland sinds 2010 geregistreerd als geneesmiddel. Het was voorheen verkrijgbaar onder de merknaam Laif 900 mg-tabletten. A.Vogel Hyperiforce-tabletten zijn sinds 2013 geregistreerd als traditioneel kruidengeneesmiddel. Deze geregistreerde preparaten zijn zonder recept uitsluitend in de apotheek verkrijgbaar voor milde tot matige depressieve klachten [5]. Andere middelen met sint-janskruid zijn supplementen. Deze zijn verkrijgbaar als extract of als gedroogd kruid, in capsules, dragees, tabletten, druppels en kruidenthee.

De werkzaamheid en veiligheid van supplementen zijn niet wetenschappelijk beoordeeld [6]. Ze verschillen nogal qua samenstelling, formulering (droog extract, thee, olie-extract) en aanbevolen dagelijkse dosis. Het effect, evenals het potentieel voor interacties met andere geneesmiddelen, is daarom onvoorspelbaar [7]. Bovendien is de productinformatie niet consistent. De inhoud van het actieve ingrediënt hypericine en/of hyperforine wordt niet altijd uitgedrukt in dezelfde eenheden of ontbreekt zelfs. Dit maakt de vergelijking tussen de verschillende producten moeilijk [7].

Veiligheid

Uit een recent onderzoek naar de veiligheid van sint-janskruid van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) bleek dat in zes van de 22 producten geen hypericine aangetoond kon worden. Dat betekent dat er hoogstwaarschijnlijk geen

sint-janskruid in deze producten zat. Van de overige zestien producten bevatten negen producten minder dan 50% van de gedeclareerde hoeveelheid hypericine (4).

Uit *in vitro*-onderzoeken blijkt dat sint-janskruid een niet-specifieke remmer is van heropname van neurotransmitters in de hersenen, zoals serotonine, noradrenaline, dopamine, GABA en glutamaat. Dit leidt tot een hogere concentratie van deze neurotransmitters in de synaptische spleet [8]. De farmacodynamische werking lijkt dus op die van de SSRI's of de tricyclische antidepressiva [9].

Zeventig meldingen

Bij Bijwerkingencentrum Lareb zijn zeventig meldingen (periode juni 1999-juni 2020) op sint-janskruid binnengekomen. De meeste meldingen betreffen supplementen. In vier meldingen ging het om een geregistreerde geneesmiddel: Laif (n=2) en A.Vogel Hyperiforce (n=2). Zowel patiënten (n=37) als zorgverleners (apothekers, huisartsen: n=33) hebben gemeld. De meeste meldingen betroffen vrouwen (n=62). De leeftijd varieerde van 22 tot 75 jaar (mediane leeftijd 41 jaar).

In deze zeventig meldingen werden 143 bijwerkingen gemeld. De meest gemelde bijwerkingen waren: geneesmiddelinteractie (n=7), duizeligheid (n=7), angst (n=6), metrorragie (n=5), ongemak in het abdomen (n=4), misse-

lijkheid (n=3), paniekaanval (n=3), palpaties (n=3), moeheid (n=3), paresthesie (n=3), onrust (n=3) en diarree (n=3). De meest gemelde bijwerkingen vallen in het orgaansysteem 'Psychiatrische aandoeningen' (n=36). Ongeveer een derde van de bijwerkingen (n=51) is hersteld na staken of dosisverlaging van het sint-janskruid. De klachten begonnen vaak al binnen enkele weken na start (mediaan veertien dagen).

Meest gemelde bijwerkingen zijn geneesmiddelinteractie, duizeligheid en angst

Sint-janskruid kan zowel farmacokinetische als farmacodynamische interacties veroorzaken. Farmacokinetische interacties ontstaan bij een combinatie met geneesmiddelen die CYP450 en/of P-glycoproteïne-substraten zijn. Preparaten met sint-janskruid induceren CYP3A4, CYP2E1 en CYP2C19 en geneesmiddeltransporters (bijvoorbeeld P-glycoproteïne) door activatie van pregnaan X receptor (PXR) en door stabilisatie van mRNA [8,10]. Deze receptor komt voor in verschillende organen, waaronder de nieren,

UIT DE PRAKTIJK: MELDINGEN VAN INTERACTIES MET SINT-JANSKRUID BIJ LAREB

- Melding van interactie van **clozapine** en sint-janskruid. Patiënt kreeg last van psychoses en de schizofrenie verergerde na start sint-janskruid. Het bleek dat de clozapine-spiegel onder de therapeutische waarde was. Clozapine wordt primair gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door andere enzymen zoals CYP3A4. Sint-janskruid induceert CYP3A4 en mogelijk ook CYP1A2. Bewijs voor klinisch relevante interacties van sint-janskruid via CYP1A2 is er echter niet. Waarschijnlijk leidde inductie van CYP3A4 tot de verlaagde clozapine-concentraties bij deze patiënt [15].
- Melding van interactie van **anticonceptie** en sint-janskruid. Deze melding betrof een patiënt met een ongeplande zwangerschap na gebruik van sint-janskruid en een niet verder gespecificeerd oraal anticonceptivum. Anticonceptiva worden gedeeltelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Inductie van CYP3A4 door sint-janskruid kan tot doorbraakbloedingen leiden en in sommige gevallen tot contraceptief falen [15].
- Melding van interactie van **fluoxetine** en sint-janskruid. Een patiënt kreeg last van angst en hallucinaties bij gelijk-

tijdig gebruik van fluoxetine en sint-janskruid. Dit is een farmacodynamische interactie omdat fluoxetine en sint-janskruid beide de heropname van serotonine remmen. Gelijktijdig gebruik zorgt zo voor additieve serotonerge effecten [15].

- Melding van interactie van **exemestaan** en sint-janskruid. Patiënt kreeg last van verhoogd CPK, spierpijn en zwelling van gewrichten na staken van sint-janskruid. Inductie van CYP3A4 door sint-janskruid vermindert de effectiviteit van exemestaan [15]. Het staken van sint-janskruid veroorzaakte mogelijk verhoging van de bloedspiegel van exemestaan, wat kan leiden tot gewrichtsklachten [16].

- Melding van interactie van **insuline detemir** en sint-janskruid waardoor een diabetespatiënt last kreeg van een ontregeling van de bloedsuikerspiegel. Dit is geen bekende interactie. Maar uit een studie bij jonge, gezonde mannen naar het effect van langdurige behandeling met sint-janskruid bleek dat de insulinesecretie kan verminderen [17].

- Verder twee meldingen van een interactie met respectievelijk **metronidazol** en **desloratadine**. Hierover is in de literatuur geen informatie te vinden.

interacterend geneesmiddel	mechanisme	effect	klinische relevantie [13]
proteaseremmers (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	inductie van CYP3A4 (indinavir ook via P-glycoproteïne) [11,14]	lagere bloedspiegels proteaseremmers	zeer ernstig
immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus)	inductie van CYP3A4 en P-glycoproteïne [11]	lagere bloedspiegels immunosuppressiva; afstoting van getransplanteerde organen is beschreven	zeer ernstig
hiv-non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRT's) (efavirenz, nevirapine, delavirdine)	inductie van CYP3A4 [9,10]	lagere bloedspiegels hiv-medicatie	zeer ernstig
oncolytica (imatinib, irinotecan)	irinotecan inductie van CYP3A4; imatinib inductie van CYP3A4 en P-glycoproteïne [9]	lagere bloedspiegels oncolytica	ernstig
antimycotica voor systemische gebruik (voriconazol)	inductie van CYP3A4 en CYP2C19 [9,10]	op korte duur kleine toename voriconazolspiegel, na 15 dagen sterke afname spiegel voriconazol [10,33]	ernstig
antidepressiva	farmacodynamisch effect, gelijktijdige remming van serotonine (5HT) heropname [9,11]	bij combinatie met antidepressiva met 5HT-heropnameremmende eigenschappen (onder meer paroxetine, sertraline en trazodon) zijn symptomen van het serotoninesyndroom gemeld [10,2]	matig ernstig tot zeer ernstig
orale anticonceptiepill	inductie van CYP3A4 [9,11]	bij gelijktijdig gebruik van hypericum perforatum-extract en de orale anticonceptiepill kan sprake zijn van een verminderde bescherming tegen zwangerschap. Dit is gebaseerd op meldingen van doorbraakbloedingen en zeer incidenteel van gevallen van zwangerschap [10]	niet ernstig tot ernstig
tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline)	amitriptyline via CYP en P-glycoproteïne; nortriptyline via CYP3A4 en CYP2C19 [9]	lagere bloedspiegels amitriptyline en in mindere mate nortriptyline [10]	matig ernstig voor amitriptyline
digoxine	inductie van P-glycoproteïne [9]	lagere bloedspiegels digoxine (in theorie wel klinisch relevant, informatie over interactie op basis van onderzoek bij gezonde vrijwilligers) [10,34,35]	niet ernstig tot matig ernstig

Beknopt overzicht van geneesmiddelen die met sint-janskruid interacteren [12].

darm en lever. Hyperforine is vermoedelijk verantwoordelijk voor de meeste van de beschreven interacties [11].

Farmacodynamische interacties treden op wanneer sint-janskruid gecombineerd wordt met geneesmiddelen die het serotonineniveau in de hersenen verhogen. Zo kan sint-janskruid het serotoninesyndroom veroorzaken in combinatie met serotonineheropnameremmers of met 5-HT-receptoragonisten [10,11].

In de literatuur zijn levensbedreigende interacties gemeld, vooral met geneesmiddelen die substraat zijn van cytochroom P450 en/of P-glycoproteïne (zie de tabel). ■

Sonja van de Koppel en Corine Ekhardt zijn beide apotheker en werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.