



Drs. Han Siem is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en DeVitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie

GABA, een slaapverwekkend stofje?

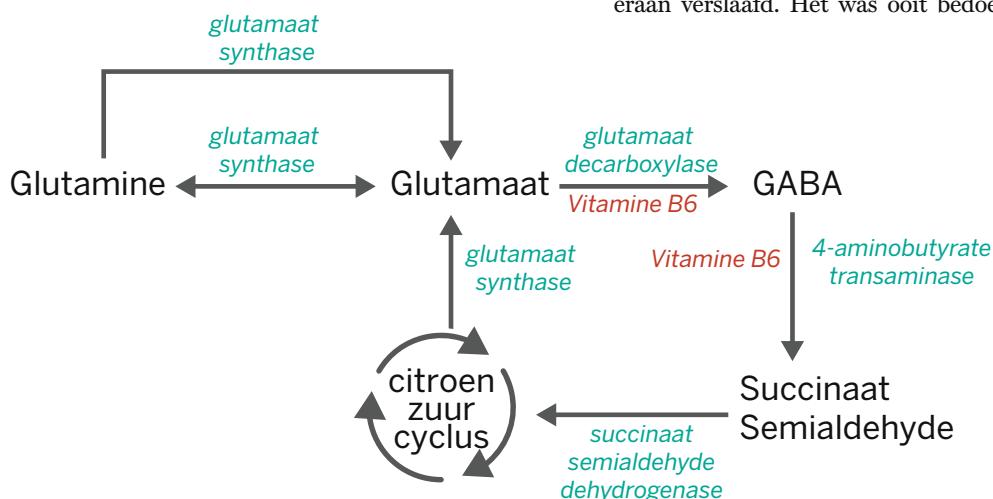
In onze praktijk in Huizen krijgen we zeer frequent vragen van therapeuten waar we mee samenwerken of GABA als supplement kan worden ingezet in combinatie met diverse psychofarmaca waar hun patiënt op is ingesteld. Denk hierbij aan de combinatie van GABA als voedingssupplement met reguliere geneesmiddelen zoals een SSRI, een klassiek tricyclisch antidepressivum, een antipsychoticum of een benzodiazepine. Maar ook zijn er vaak vragen over de combinatie met lithium. GABA, het is een slaapverwekkend stofje maar enige alertheid is gewenst.

GABA (*gamma-aminoboterzuur*) is een belangrijke lichaamseigen neurotransmitter met een inhiberende functie in het centraal zenuwstelsel (CZS). Het wordt in de hersenen gesynthetiseerd uit glutaminezuur onder invloed van glutamaatdecarboxylase, met pyridoxaal-5-fosfaat als cofactor. Het komt in relatief hoge concentraties voor in het CZS, verspreid over een groot deel van de hersenen. De hoogste concentratie GABA bevindt zich in het nigrostriatale systeem. De grijze stof bevat ook hoge concentraties. Perifeer wordt het in zeer lage concentraties aangetroffen.^[1] GABA heeft anticonvulsieve, sedatieve en anxiolytische effecten.^[2] Via de receptoren GABA_A en GABA_B worden de meeste effecten gegenereerd. GABA remt als neurotransmitter de excitatoire activiteit van de neurotrans-

mitter glutamaat. Stressgerelateerde symptomen kunnen ontstaan door onvoldoende werking van GABA in de hersenen, waardoor een overactiviteit van glutamaat ontstaat. Normaal gesproken remt GABA die overactiviteit. Het heeft een rustgevendende en stressregulerende werking. De neurotransmitters GABA, serotonine en glutamaat spelen een belangrijke rol bij de regulatie van angst.^[3-5] Reguliere geneesmiddelen met een agonistisch effect voor GABA zijn de benzodiazepinen, baclofen, en barbituraten. Ook alcohol en diverse kruiden kunnen het effect van GABA verhogen.

Als GABA oraal wordt toegediend als supplement kan het echter de bloed-hersenbarrière moeilijk passeren. De stressreducerende eigenschap van GABA na orale toediening is tot op heden nog niet verklaard en wetenschappelijk onderbouwd. Maar de ervaring wijst in de praktijk uit dat GABA als supplement goed kan worden ingezet bij diverse vormen van psychische stress. Mede door de beperkte passage naar de hersenen werkt GABA als voedingssupplement ook minder sterk dan de benzodiazepinen, die in het CZS krachtig aangrijpen op de GABA-receptorcomplex.

De reguliere geneesmiddelen die in de huisartspraktijk vaak worden voorgeschreven als hypnoticum of anxiolyticum zijn de benzodiazepinen. Deze geneesmiddelen versterken het centraal-depressieve effect van GABA, door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA_A-receptor. Binding aan deze receptoren resulteert in het openen van de chloridekanalen, waardoor remming van de neuronen optreedt. Het grote nadeel van de benzodiazepinen is de sterke afhankelijkheid en tolerantie die ontstaat bij chronisch gebruik: er is steeds meer van de stof nodig om het gewenste effect te behouden en men raakt eraan verslaafd. Het was ooit bedoeld om farmacotherapeu-



FIGUUR 1:
GABA, glutamaat
en hun onderlinge
samenhang

‘GABA heeft anticonvulsieve, sedatieve en anxiolytische effecten’

tisch kortdurend in te zetten, maar in de praktijk komen heel veel mensen er niet meer makkelijk vanaf. De kans op afhankelijkheid neemt toe bij langduriger gebruik van een benzodiazepine, evenals bij hogere doses of combinaties van meerdere benzodiazepinen, iets wat men veel in de praktijk tegenkomt. De risico's, vooral bij ouderen, zijn toegenomen spierslappening (waardoor een verhoogde kans op vallen ontstaat) en irreversibel geheugenverlies.^[4] GABA als voedingssupplement kent deze nare bijwerkingen niet. In onze praktijk hebben we diverse methodes om de patiënt te helpen bij het afbouwen van langdurig benzodiazepinegebruik. Maar helaas lukt dat niet bij iedere patiënt, omdat motivatie hierbij de belangrijkste factor voor het welslagen is.

Reguliere medicijnen als antidepressiva, antipsychotica en lithium hebben geen invloed op GABA en geen affiniteit met de GABA-receptor. De reguliere antidepressiva worden ingedeeld in de klassieke antidepressiva oftewel de tricyclische antidepressiva (TCA's) en de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). Beide klassen antidepressiva zorgen voor een toename van serotonine en eventueel noradrenaline of norepinefrine in de hersenen. De verhoging van deze neurotransmitters is verantwoordelijk voor de antidepressieve werking. Binnen de antipsychotica onderscheiden we de klassieke/typische en atypische antipsychotica. De antipsychotische werking berust waarschijnlijk op een blokkade van cerebrale dopamine (D2) receptoren. Verder blokkeren antipsychotica in meer of mindere mate dopamine (D1) receptoren, alfa1-adrenerge, histaminerge, cholinerge en serotonerge receptoren. Lithium wordt ingezet bij bipolaire stoornissen en verlaagt de frequentie, intensiteit en duur van de manische en depressieve fase. Lithium heeft invloed op zowel het serotonerge als het noradrenerge systeem en minder op het dopaminerge systeem.

Wat zijn samenvattend de interacties en contra-indicaties voor GABA als supplement en hoe kunt u in de praktijk omgaan met combinaties? Omdat de antidepressiva, antipsychotica en lithium geen affiniteit hebben voor de GABA-receptor zal er geen klinisch relevante interactie optreden met GABA op receptorniveau, maar houd wel rekening met een additioneel effect op de sedatie.

Een interactie tussen GABA en de benzodiazepinen, baclofen en de barbituraten ligt veel meer voor de hand, omdat deze geneesmiddelen een sterke affiniteit hebben voor de GABA-receptor. Toch zien wij in onze praktijk dat deze combinatie goed gaat. De reden kan liggen in de slechte passage door de bloed-hersenbarrière van GABA als oraal toegediend supplement. Bovendien kan er uiteraard geen antagonisme optreden tussen GABA als supplement en middelen die als agonist aangrijpen op de GABA-

‘Kruiden met een GABA-werking kunnen het effect van GABA versterken’

receptor. In ieder geval is mijn advies om voorzichtig te zijn bij deze combinatie en rekening te houden met een verhoogde kans op sedatie.

Bij aandoeningen van het maag-darmstelsel kan een GABA-tekort ontstaan. Herstel in dat geval eerst de darmaandoening en beoordeel daarna of het nog nodig is om GABA in te zetten. GABA heeft geen effect op de bloedplaatjesaggregatie maar toch kom je in de literatuur tegen dat men voorzichtig moet zijn met de combinatie van GABA met bloedverdunners en kruiden met een bloedverdunnend effect zoals ginkgo. De klinische relevantie hiervan is echter onduidelijk. Mijn advies is om alleen bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, zoals acenocoumarol en fenprocoumon, de trombosedienst te informeren opdat de INR-waarde kan worden gecontroleerd.

Klinisch onderzoek toont een bloeddrukverlagend effect aan van GABA. In een ander onderzoek werd het bloeddrukverlagende effect toegeschreven aan een verhoogde excretie van natrium onder invloed van GABA-inname. Het advies is om de bloeddruk goed te controleren en te monitoren indien u GABA combineert met alle typen anti-hypertensiva.^[6,7]

Kruiden met een GABA-werking (5-Htp, hop, kava, citroenmelisse, passiebloem, kamille, ginkgo biloba, ashwaganda, scutellaria, aziatische wateranavel en valeriaan) kunnen het effect van GABA versterken, dus wees ook hier voorzichtig met de combinatie met benzodiazepinen, baclofen en barbituraten en houd rekening met een toename van het sederende effect.^[8] Twijfelt u nog in geval van een niet genoemde combinatie? Laat u zich dan goed adviseren door een deskundige op dit gebied om geen risico te nemen.

www.devitamineapotheek.nl

De volledige publicatie van referentienummer 8 is, na inloggen, downloadbaar op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel. De volledige bronvermelding van dit artikel vindt u op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel.

BRONVERMELDING

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. (1999) *Pharmacology* (4th ed) Edinburgh
2. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H. *Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans*. *Biofactors* 2006;26(3):201-8
3. Gorman JM. *New molecular targets for anti-anxiety interventions*. *J Clin Psychiatry*. 2003 ;64 Suppl 3:28-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12662131>
4. Farmacotherapeutisch Kompas
5. Elliott KA, Jasper HH. *Gammaaminobutyric acid*. *Physiol Rev* . 1959 Apr;39(2):383-406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13645239>
6. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, Kasao M, Hayakawa K, Kimura M, et al. *Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives*. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Mar 10;57(3):490-5. Available from: <http://www.nature.com/articles/1601555>