



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.

# Ginkgo biloba en bloedverdunners

In Nederland is de *Ginkgo biloba* bekend als ginkgoboom of tempelboom. Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van het bladextract op cardiovasculaire aandoeningen en cerebrale doorbloedingsstoornissen. Kan dit kruid wellicht van nut zijn als antistollingsmiddel? En wat weten we van ginkgo over het al dan niet veilig kunnen combineren met reguliere medicatie?

**De naam ‘tempelboom’ verwijst** naar het voorkomen van deze boom rond de tempels in oude tijden. De Chinezen zagen de tempelboom als een heilige boom en vereerden hem. Er is veel wetenschappelijk onderzoek beschikbaar waaruit het positieve effect blijkt van het gestandaardiseerde ginkgo-bladextract bij zeer veel stoornissen. Onder meer bij doorbloedingsstoornissen.

**In het westen wordt** het gestandaardiseerde bladextract van Ginkgo vooral gebruikt ter ondersteuning van de bloedsomloop en hersenstofwisseling zoals cerebrovasculaire insufficiëntie, Alzheimer, perifere vaataandoeningen maar ook tinnitus.

De medicinale werking komt uit de gestandaardiseerde bladextracten van *Ginkgo biloba*; deze bevatten onder andere flavonolglycosiden en terpeenlactonen waaronder ginkgolides. Hoewel veel van de bestanddelen van ginkgo afzonderlijk intrinsieke farmacologische effecten hebben, zijn er aanwijzingen dat de bestanddelen synergetisch werken en krachtiger farmacologische effecten produceren dan elk afzonderlijk bestanddeel.<sup>[1]</sup>

**De gebruikelijke dosis ginkgobladextract** is 120 tot 240 milligram per dag. Ginkgo-extract gaat oxidatieve stress tegen en beschermt weefsels en organen waaronder de hersenen tegen oxidatieve beschadiging en ischemie.<sup>[2]</sup> Het extract wordt in China op grote schaal gebruikt voor de behandeling van acute ischemische beroerte. Overtuigend

**Een van de belangrijkste klinisch relevante interacties is de wisselwerking van ginkgo met reguliere antistollingsmiddelen.**

wetenschappelijk bewijs dat ginkgo-extract het herstel na een ischemische beroerte verbetert, is echter nog niet geleverd, mede door het ontbreken van goed opgezette klinische studies.<sup>[3,33]</sup> Wel is er bewijs uit in vitro- en dieronderzoek dat ginkgo-extract de hersenen beschermt tegen beschadiging door acute ischemie en hypoxie, mede door stimulering van heem-oxygenase-1.<sup>[3-5]</sup>

**Ginkgo-extract kan worden ingezet** voor de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten.<sup>[6-10,34]</sup> Negen patiënten met ernstige coronaire hartziekte gebruikten na het ondergaan van een bypassoperatie twee maanden dagelijks 240 mg ginkgo-extract. Het resulteerde in een significante remming van atherosclerotische plaques. De onderzoekers stelden vast dat het extract atherosclerose remt door verhoging van de activiteit van radicalen vangende enzymen en daling van geoxideerd LDL-cholesterol en lipoproteïne.<sup>[10]</sup> Ook verhoogt ginkgo-extract de doorbloeding van atherosclerotische kransslagaders door verbetering van de balans tussen vaat vernauwend endotheline-1 en vaat verwijdend stikstofoxide.<sup>[9]</sup>

Door verhoging van de ATP-synthese, bescherming van mitochondriale membranen en het remmen van oxidatieve stress gaat ginkgo-extract schade aan de hartspier tegen.<sup>[11]</sup> Bij instabiele angina pectoris met atherosclerotische plaques kunnen de ontstekingen in de plaques leiden tot trombusvorming. Ginkgo-extract remt deze ontstekingsactiviteit bij mensen met instabiele angina pectoris.<sup>[12]</sup>

**Ginkgoliden in het blad** remmen competitief de binding van plaatjesactiverende factor (PAF) aan de membraanreceptoren van talrijke cellen.<sup>[14-16,35]</sup> PAF-remming dempt de aggregatie van bloedplaatjes.<sup>[17]</sup> Ook toont voorlopig onderzoek aan dat ginkgo-bladextract de vorming van tromboxaan A2 en B2 van bloedplaatjes kan remmen, wat eveneens de aggregatie van bloedplaatjes vermindert.<sup>[18]</sup>

Er zijn echter ook aanwijzingen dat ginkgoblاد bij mensen de bloedplaatjesaggregatie en bloedstolling bij kortstondig gebruik niet vermindert. In één onderzoek hadden gezonde mannen die ginkgo-bladextract 160 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen gebruikten, geen verkorte protrombinetijden.<sup>[19]</sup> Er is gesuggereerd dat ginkgo minimaal 2-3 weken moet worden ingenomen om een significant effect te hebben op de bloedplaatjesaggregatie.<sup>[20]</sup> Een meta-analyse van 18 onderzoeken (1985 patiënten) met gestandaardiseerde ginkgo-extracten, 80-480 mg per dag gedurende maximaal 32 weken, vond echter geen significant effect op de plaatjesaggregatie.<sup>[21]</sup>



## Ginkgo heeft met extreem veel CYP-enzymen interacties wat de afbraak van tal van reguliere geneesmiddelen beïnvloedt.

**Toxiciteitsstudies laten zien dat** ginkgo-extract zeer veilig is. In 98% van de humane klinische studies is ginkgo-extract goed tot zeer goed verdragen. Bijwerkingen zijn mild, voorbijgaand en reversibel; in enkele gevallen treden maagdarmlachten, duizeligheid of hoofdpijn op.<sup>[22]</sup> Er zijn geen aanwijzingen dat ginkgo-extract op zichzelf spontane bloedingen veroorzaakt.<sup>[23-25]</sup> In een systematisch overzicht werd wel een verlenging van de bloedings-tijd gezien.<sup>[36]</sup> Vanwege de bloed verdunnende werking is het aan te bevelen het gebruik van ginkgo-extract een week voorafgaande aan een operatie te staken.

Ginkgo gaat extreem veel interacties aan met reguliere geneesmiddelen dus oplettendheid is geboden als u ginkgo wilt inzetten. Ginkgo kan de werkzaamheid van het anxiolyticum alprazolam verminderen met ca 17%, vermoedelijk door vermindering van de absorptie.<sup>[26]</sup>

Een van de belangrijkste klinisch relevante interacties is de wisselwerking met reguliere antistollingsmiddelen door de genoemde remmende werking van ginkgo op de bloedplaatjesaggregatie. Ook al tonen de onderzoeken soms wisselende resultaten het is toch essentieel om rekening te houden met deze klinisch relevante interactie. Dus pas op bij de combinatie met onder andere coumarine derivaten zoals acenocoumarol en fenprocoumon, met dipyridamol, clopidogrel en de direct werkende orale anticoagulantia (DOACS) zoals abixaban, dabigatran, rivaroxaban.<sup>[17,27]</sup>

**Ook kan ginkgo de** effectiviteit van anti-epileptica verminderen en de kans vergroten op epileptische aanvallen.<sup>[28]</sup> In vitro- en ex vivobewijs suggereert dat ginkgo de heropname van serotonine kan verhogen in de synapsspleet. Theoretisch zou het nemen van serotonerge antidepressiva met ginkgo hun werkzaamheid kunnen verminderen.<sup>[29]</sup> Ginkgo-bladextract lijkt verder de insulinesecretie en het metabolisme te veranderen en kan de bloedglucosespiegels beïnvloeden bij mensen met diabetes type 2. Het effect van ginkgo lijkt te verschillen, afhankelijk van de insuline en de behandelingsstatus van de patiënt.<sup>[30]</sup> Ik adviseer in ieder geval om bij diabetes 2 de bloedsuikerspiegel goed te controleren. Ginkgo in combinatie met fluoxetine, sint-janskruid, melatonine of buspiron kan hypomanie veroorzaken bij

patiënten met depressie. Of ginkgo alleen of in combinatie met buspiron hypomanie kan veroorzaken, is niet bekend.<sup>[31]</sup>

**Ginkgo heeft met extreem** veel CYP-enzymen interacties waaronder CYP 1A2, 2C19, 2C9,2D6, en 3A4. Omdat zeer veel reguliere geneesmiddelen via deze enzymen worden afgebroken is er gereede kans op interacties wanneer ginkgo wordt gecombineerd. Het aantal geneesmiddelen is helaas te groot om op te sommen; ik noem slechts enkele waarbij de klinische relevantie groot is en dus oplettendheid geboden is. Wees voorzichtig bij de combinatie van ginkgo met verapamil, amitriptyline, clozapine, flecaïnide, tramadol, alle statines, cyclosporine en HIV-medicatie.<sup>[32]</sup>

**Ginkgo kan P-glycoproteïne remmen** en de effecten van P-glycoproteïne-substraten versterken. P-glycoproteïne is een effluxtransporteur die medicijnen en andere stoffen uit cellen pompt. Het kan bijvoorbeeld medicijnen uit darmepitheelcellen terug in het darmlumen pompen. Een kleine klinische studie bij gezonde vrijwilligers toont aan dat het gebruik van ginkgo-bladextract 120 mg oraal driemaal daags gedurende 14 dagen de niveaus van het P-glycoproteïnesubstraat, talinolol, bij gezonde mannelijke individuen met 36% kan verhogen.<sup>[32]</sup>

**Ten slotte: omdat het** effect op de antistolling van ginkgo niet voorspelbaar is en wetenschappelijke onderbouwing bij de toepassing bij ischemische aandoeningen ontbreekt, is het niet veilig om reguliere antistollingstherapie te vervangen door ginkgo. Ook is de combinatie van beide niet wenselijk wegens de toegenomen kans op onvoorspelbare bloedingen. Wees voorzichtig en hou rekening met een grote kans op interacties tussen veel reguliere geneesmiddelen en ginkgo vanwege het genoemde effect van ginkgo op veel typen CYP-enzym. Voor toepassing van ginkgo is het raadzaam een expert op interactiegebied te raadplegen.

**[www.devitamineapotheek.nl](http://www.devitamineapotheek.nl)**

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 42 van dit tijdschrift en op [www.orthofyto.com](http://www.orthofyto.com) bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.