



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.

# Psychofarmaca complementair ondersteunen

In Nederland worden psychofarmaca veel gebruikt. Vaak zoeken patiënten een natuurlijker alternatief omdat ze last van bijwerkingen hebben of omdat de reguliere therapie niet goed aanslaat. Is complementaire suppletie dan veilig te combineren met de reguliere medicatie? Ondanks waarschuwingen in de literatuur zijn er in de praktijk wel degelijk mogelijkheden, mits men goed weet waar de risico's liggen. In deze bijdrage presenteer ik een overzicht van de meest gebruikte psychofarmaca en kruiden, hun invloed op de CYP-enzymen en op welke neurotransmitters ze aangrijpen.

**Nederlandse apothekers verstrekten in 2019** aan zo'n 353.000 mensen minimaal één keer een antipsychoticum en aan bijna 1,4 miljoen mensen een slaap- of kalmeringsmiddel uit de groep benzodiazepinen. De meeste gebruikers vallen in de leeftijdsgroep 75 jaar of ouder. In 2019 werd in Nederland aan bijna 1,1 miljoen mensen minimaal één keer een antidepressivum afgeleverd en aan 210.000 patiënten ruim 1,3 miljoen keer methylfenidaat.

Methylfenidaat is het meest gebruikte geneesmiddel bij ADHD. Dexamfetamine komt bij ADHD in aanmerking als iemand onvoldoende reageert op methylfenidaat en in 2019 werd dit verstrekt aan ongeveer 45.000 gebruikers.<sup>[1]</sup> De kans dat u in uw praktijk een psychofarmaca-gebruiker behandelt is daarom groot. We krijgen bij de Vitamineapotheek zeer frequent de vraag van therapeuten of er veilig complementaire alternatieven kunnen worden ingezet naast de reguliere psychofarmaca. Globaal zijn vier aandachtspunten essentieel om de kans op een interactie te kunnen interpreteren.

Ten eerste de vraag op welke neurotransmitters in de hersenen de psychofarmaca en de supplementen zoals dopamine, (nor)adrenaline, acetylcholine, glutamine, serotonine en GABA aangrijpen.<sup>[2]</sup> Als het gelijktijdig toegediende kruid op dezelfde neurotransmitter werkt als het psychofarmaca bestaat er een grotere kans op interacties door een stijging van de spiegel van de betreffende neurotransmitter in de hersenen.

Ten tweede de vraag wat het effect is van de suppletie op de biotransformatie van de psychofarmaca. Een supplement dat een remmende of stimulerende invloed heeft op vooral de fase 1-reacties (CYP P450-enzymen) in de lever kan de spiegel van het psychofarmaca verhogen of verlagen.

In de derde plaats is de therapeutische breedte van het psychofarmaca van belang. Als er sprake is van een smalle breedte kunnen kleine spiegelwijzigingen een grote impact hebben op de farmacotherapie en het optreden van bijwerkingen. In een eerdere bijdragen heb ik het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt beschreven.<sup>[3,4]</sup> Op de vierde en laatste plaats spelen ook de ernst van de aandoening zelf, de conditie, leeftijd, co-morbiditeit en het genetisch profiel van de patiënt mee.<sup>[3]</sup>

**Bij combinaties met psychofarmaca** is vooral de serotoninespiegel een belangrijke factor die problemen kan geven, zoals een toename van bijwerkingen. In het ergste geval kan het serotoninesyndroom ontstaan. Dat is een door geneesmiddelen veroorzaakt syndroom dat wordt gekenmerkt door psychische, autonome en neuromusculaire verschijnselen (zie tabel 1). Dit symptomencomplex wordt grotendeels toegeschreven aan de veranderde gevoeligheid van serotoninereceptoren in de hersenstam en het ruggenmerg. De kans hierop neemt toe indien meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd worden gecombineerd met een serotonine-verhogend effect.<sup>[5-7]</sup>

TABEL 1.  
*Klinische kenmerken van het serotoninesyndroom.*<sup>[6]</sup>

Aandachtsgebied	Hoofdkenmerken	Nevenkenmerken
Psychisch (cognitief en gedragsmatig)	Verwardheid, (semi)coma	Hyperactiviteit, agitatie, slapeloosheid, rusteloosheid
Autonoom	Koorts of hyperthermie, hypertranspiratie (diaforesis)	Tachycardie, tachypnoe, dyspnoe, hypo- of hypertensie, roodheid en diarree
Neuromusculair	(Myo)clonus (spontaan/induceerbaar/oculair) hypertonie, tremor, bibberen en hyperreflexie	Incoördinatie, mydriasis, acathisie, ataxie

**Bij combinaties van psychofarmaca met supplementen kan de serotoninespiegel problemen geven, zoals een toename van bijwerkingen.**

**In 2019 kregen 1,4 miljoen mensen benzodiazepine voorgeschreven; de kans dat u een psychofarmaceutische gebruiker behandelt is daarom groot.**



Het serotoninesyndroom komt volgens de rapportages niet heel frequent voor maar dat zou ook kunnen komen door onderrapportage ten gevolge van gemiste diagnoses.<sup>[8,9]</sup> Punt van aandacht is dus om even te focussen op de symptomen die gepaard gaan met het serotoninesyndroom (zie tabel 1.) Een stijging van de serotoninespiegel zal niet direct ontaarden in het serotoninesyndroom, maar serotonerge bijwerkingen kunnen wel optreden, zoals tekenen van verwardheid, rusteloosheid, slaapstoornissen, tachycardie, transpiratie, tremor, diarree. In de praktijk horen we dit soort bijwerkingen soms terug bij het gebruik van antidepressiva, al dan niet in combinatie met suppletie. Deze bijwerkingen mogen we niet negeren.

Een aantal supplementen heeft een effect op de leverenzymen van het Cytochroom P450(fase 1)-systeem en kan de afbraak van psychofarmaca remmen. Daardoor kunnen meer bijwerkingen ontstaan, dan wel versnellen waardoor het psychofarmaca minder goed gaat werken. In tabel 2 staan alle psychofarmaca weergegeven; via welke CYP-enzymen deze worden gebiotransformeerd en op welke neurotransmitters deze een effect hebben.

Als we vervolgens alle gegevens met betrekking tot een effect op de biotransformatie via CYP plus het effect op de neurotransmitters van de psychofarmaca en de kruiden samenvoegen, kunnen we inschatten welke >

Groep	Geneesmiddel	Welke neurotransmitters	Metabolisatie via CYP
Antidepressiva: SSRI	citalopram fluvoxamine fluoxetine paroxetine sertraline	serotonine	2C19, 3A4, 2D6 2D6 - 3A4, 2C19, 2D6
Antidepressiva: TCA	amitriptyline clomipramine imipramine maprotiline en nortriptyline	acetylcholine noradrenaline serotonine	2C19, 3A4, 1A2 - 2C19, 2D6 2D6, A2 2D6
Amfetaminen (ADHD)	methylfenidaat dexamfetamine	noradrenaline-dopamine	- -
Benzodiazepines	alprazolam bromazepam diazepam flurazepam nitrazepam oxazepam temazepam	GABA receptor	3A4 - 3A4, 2C19 - - -
Antipsychotica: atypisch	clozapine olanzapine quetiapine risperidon	Blokkeren dopamine 2- en 5HT2(serotonine 2)receptoren	1A2, 3A4, 2C19, 2D6 1A2, 2D6 3A4 2D6, 3A4
Antipsychotica: klassieke	haloperidol penfluridol pimozide pipamperone sulpiride zuclopentoxol	Blokkeren dopamine 2-receptor	3A4, 2D6 - 3A4, 2D6, 1A2 - - 2D6

TABEL 2. Overzicht alle psychofarmaca in relatie tot CYP en effect op neurotransmitters.<sup>[10]</sup>

Kruid	Invloed kruid op neurotransmitters→	Interactie met psychofarmaca via neurotransmitters	Invloed kruid op CYP →	Interactie met psychofarma via CYP
Ashwaganda ( <i>Withania somnifera</i> )	Remt dopaminereceptor in corpus striatum GABA-mimeticum	Antipsychotica en amfetaminen	Geen	x
CBD (Cannabidiol)	Vergelijkbaar met de atypische antipsychotica Blokkeert dopamine-2- en 5HT2(serotonine 2)receptoren Activeert 5HT1-receptor	Alle psychofarmaca	Remt CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6, en 3A4	amitryptiline, maprotiline, clozapine, olanzapine-pimozide, citalopram, sertraline, imipramine, diazepam, fluvoxamine, fluoxetine, nortriptyline, haldol, zuclopentixol, alprazolam, clonazepam, quetiapine en risperidon
Kamille ( <i>Matricaria chamomilla</i> )	GABA-receptor	Sederende medicatie	Remt CYP1A2, 2C9, 2D6 en 3A4	amitryptiline, maprotiline, clozapine, olanzapine, pimozide, citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, imipramine, nortriptyline, haldol, zuclopentixol, maprotiline, alprazolam, clonazepam, diazepam, quetiapine en risperidon
GABA (Gamma-aminoboterzuur)	GABA receptor	Sederende medicatie	Geen	x
Slaapmutsjeskruid ( <i>Griffonia simplicifolia</i> )	Serotonine	Antidepressiva	Geen	x
5HTP (5-hydroxytryptofaan)	Serotonine	Antidepressiva	Geen	x
St Janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Noradrenaline, dopamine en serotonine	Alle psychofarmaca	Stimuleert CYP1A2, 2C19, 2C9 en 3A4	amitryptiline, maprotiline, clozapine, olanzapine, pimozide, citalopram, sertraline, imipramine, diazepam, alprazolam, clonazepam en quetiapine
<i>Rhodiola rosea</i>	Noradrenaline, dopamine en serotonine	Alle psychofarmaca	Remt CYP1A2, 2C9, 3A4	amitryptiline, maprotiline, lozapine, olanzapine, pimozide, risperidone en haldol
Saffraan ( <i>Crocus sativus</i> )	Serotonine, noradrenaline en dopamine	Antidepressiva	Remt CYP1A2	amitryptiline, maprotiline, clozapine, olanzapine en pimozide
Theanine	Glutamaat, glutamine en mogelijk serotonine en GABA	Sederende medicatie	Geen	x
L-Tryptofaan	serotonine	Antidepressiva	Geen	x
Valeriaan ( <i>Valeriana officinalis</i> )	GABA en mogelijk 5HT1	Sederende medicatie	Remt misschien CYP3A4	risperidone, haldol en pimozide

combinaties mogelijk tot ongewenste wisselwerkingen leiden. Een goed voorbeeld is de combinatie van rhodiola met amitryptiline. Voor een patiënt die ingesteld is op een relatief hoge dosis amitriptyline van 50 mg 2 x daags en waar rhodiola 1000 mg aan wordt toegevoegd is er een verhoogde kans op serotonerge bijwerkingen. De rhodiola is namelijk een remmer van CYP1A2 en remt de afbraak van amitriptyline in de lever waardoor de spiegel hiervan toeneemt en daarmee tevens de serotoninespiegel. Daarnaast verhoogt rhodiola additief de serotoninespiegel in de hersenen door remming van de heropname.

**Aangezien GABA een inhiberende werking heeft op het zenuwstelsel zal een interactie een versterking geven van de sedatie en anxiolyse.**<sup>[12-14]</sup> In de praktijk geven combinaties tussen middelen die gelijktijdig op de GABA-receptor werken, zoals de combinatie van GABA met de benzodiazepinen, wat meer sedatie - maar verder geven ze weinig aanleiding tot problemen.<sup>[15]</sup> Ook interacties die leiden tot een grotere kans op een verhoging van dopamine geven in de praktijk minder problemen. Dopamine is immers de neurotransmitter voor het ervaren van geluk, genot, blijdschap en welzijn.<sup>[16]</sup> Problemen door ongewenste interacties zijn eerder te verwachten wanneer combinaties worden ingezet van middelen die een stimulerend effect hebben op prikkelende neurotransmitters, zoals glutamine, acetylcholine, noradrenaline en serotonine.<sup>[17]</sup>

TABEL 3. *Kruiden en effect op neurotransmitters.*<sup>[10]</sup>

**Wat betekent dit nu voor de praktijk?** In tabel 3 staat een overzicht van de meest toegepaste kruiden en op welk CYP-enzym en welke neurotransmitters deze werken en met welk psychofarmacon ze kunnen interacteren. Ik lichtte de tabel hiervoor al toe met het voorbeeld van een combinatie van amitriptyline en rhodiola. Het netto resultaat van de snelle serotoninetoenname is dat er serotonerge bijwerkingen kunnen ontstaan. Deze interactie is reversibel en na staken van de combinatie treedt doorgaans herstel op binnen een paar dagen tot enkele weken.<sup>[6]</sup>

Het inschatten of een interactie tussen reguliere en complementaire psychofarmaca optreedt blijft een precair en lastig proces en afhankelijk van het mechanisme dat eraan ten grondslag ligt, maar ook van de interindividuele gevoeligheid van de patiënt. Indien u een combinatie wilt inzetten start dan altijd heel voorzichtig met de laagst mogelijke dosis; sluip het gebruik in, bouw het heel langzaam op en kijk goed naar bijwerkingen en het klinische effect. Bij ongewenste bijwerkingen direct de combinatie stoppen. Voor advies kunt u ons desgewenst raadplegen.

**www.devitamineapotheek.nl**

U vindt de gedeeltelijke bronvermelding op pagina 50 van dit tijdschrift en de volledige bronvermelding op [www.orthofyto.com](http://www.orthofyto.com) bij het desbetreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.