



Informatieblad wisselwerking valeriaan en passiebloem met benzodiazepine-agonisten

Wees als zorgprofessional alert op een mogelijke interactie tussen valeriaan of passiebloem en benzodiazepine-agonisten (BZD). Dit omdat gelijktijdig gebruik mogelijk tot versterking van de dempende werking op het centrale zenuwstelsel leidt. Gelijktijdig gebruik van valeriaan- of passiebloemsupplementen met BZD wordt uit voorzorg afgeraden of moet gemonitord worden.

Bronnen

- 1 Griffin, C.E., 3rd, A.M. Kaye, F.R. Bueno, and A.D. Kaye, Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*, 2013. 13(2): p. 214-23.
- 2 Kim, J., S.L. Lee, I. Kang, Y.A. Song, J. Ma, Y.S. Hong, et al., Natural Products from Single Plants as Sleep Aids: A Systematic Review. *J Med Food*, 2018. 21(5): p. 433-444.
- 3 Shinomiya, K., K. Fujimura, Y. Kim, and C. Kamei, Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Acta Med Okayama*, 2005. 59(3): p. 89-92.
- 4 Taavoni, S., N. Ekbatani, M. Kashaniyan, and H. Haghani, Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled

Er zijn aanwijzingen dat de kruiden valeriaan en passiebloem een wisselwerking kunnen hebben met benzodiazepinen. Hoe werken benzodiazepinen? Wat voor een soort kruiden zijn valeriaan en passiebloem en wat zijn hun effecten? En wat is het advies bij gelijktijdig gebruik van deze kruiden met geneesmiddelen? Dit informatieblad gaat daarop in.

Wat zijn benzodiazepine-agonisten en hoe werken ze?

Benzodiazepinen (BZD)-agonisten zijn psychotrope middelen die behoren tot de gamma-aminoboterzuur (GABA)-agonisten. Voorbeelden van BZD zijn diazepam en oxazepam. Zolpidem en zopiclon hebben een andere structuur en vallen dus niet direct onder de BZD. Beide medicijnen behoren echter tot de BZD-agonisten, wat stoffen zijn die binden op de benzodiazepineplaats van de GABA-A-receptor.

BZD en BZD-agonisten worden voorgeschreven vanwege hun sederende (kalmerende, slaapbevorderende), anxiolytische (verminderen van gevoelens van angst) en spierverslappende eigenschappen. Deze effecten worden voornamelijk veroorzaakt doordat ze de remmende werking van GABA-A-receptor in de hersenen versterken, doordat ze de binding van GABA aan de GABA-A-receptor verhogen of versterken door aan de gamma subeenheid van de receptor te binden [1].

Wat is valeriaan en wat is het effect?

Valeriana officinalis L. (valeriaan) is een bekende kruidachtige plant uit de kamperfoeliefamilie. Extracten van de wortels van deze plant kunnen een kalmerende werking hebben en daarom wordt dit kruid gebruikt als kalmerings- en slaapmiddel. Vanwege deze eigenschappen zijn er voedingssupplementen en kruidengeneesmiddelen op de markt die extracten van de valeriaanplant bevatten. De belangrijkste bioactieve inhoudsstoffen van het valeriaankruid zijn valerianzauur, valepotriaten, alkaloiden, GABA, flavanonen, en 6- methylapigenine [2]. Wegens de relatief lagere kans op bijwerkingen wordt in sommige gevallen valeriaan gebruikt als alternatief voor kalmeringsmiddelen zoals BZD. De bewijzen voor de effectiviteit van valeriaan op slaap zijn echter niet eenduidig [2]. Er zijn enkele aanwijzingen dat het een positief effect heeft op de slaaplatentie en de diepe slaaperiode [3-5], echter zijn er ook studies waarbij geen enkele effectiviteit kon worden aangetoond [6]. In een recente systematisch review (2018) zijn 17 verschillende humane trials geanalyseerd op de effectiviteit van valeriaan [2]. Op basis van dit en een eerder gepubliceerd systematisch review werd geconcludeerd dat het gebruik van valeriaan veilig is, maar dat er onvoldoende bewijzen zijn voor de effectiviteit van het kruid bij slapeloosheid [2,7]. Deze conclusie komt overeen met andere onderzoeken naar de effectiviteit van valeriaan [8-10].

clinical trial. *Menopause*, 2011. 18(9): p. 951-5.

- 5 Ziegler, G., M. Ploch, A. Miettinen-Baumann, and W. Collet, Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia—a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res*, 2002. 7(11): p. 480-6.
- 6 Taibi, D.M., C.A. Landis, H. Petry, and M.V. Vitiello, A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev*, 2007. 11(3): p. 209-30.
- 7 Fernandez-San-Martin, M.I., R. Masa-Font, L. Palacios-Soler, P. Sancho-Gomez, C. Calbo-Caldentey, and G. Flores-Mateo, Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*, 2010. 11(6): p. 505-11.
- 8 Sys, J., S. Van Cleynenbreugel, M. Deschodt, L. Van der Linden, and J. Tournoy, Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020. 76(3): p. 363-381.
- 9 Farah, G.J., G.Z. Ferreira, C.F. Danieleto-Zanna, C.R. Luppi, and W.P. Jacomacci, Assessment of Valeriana officinalis L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blind, Crossover Study. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019. 77(9): p. 1796 e1-1796 e8.
- 10 Khadivzadeh, T., S. Abdollahian, M. Ghazanfarpour, L. Kargarfard, F.R. Dizavandi, and I. Khorsand, A Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Herbal Medicine to Manage Sleep Dysfunction in Peri- and Postmenopause. *J Menopausal Med*, 2018. 24(2): p. 92-99.

Ondanks dat er vele verschillende studies zijn gedaan naar het mogelijke werkingsmechanisme van valeriaan, is er nog geen eenduidig mechanisme ontdekt. Er wordt gesuggereerd dat valeriaan hetzelfde werkingsmechanisme als BZD heeft, namelijk activatie van de GABA-A-receptor [11, 12]. Echter, in plaats van te binden aan de gamma-subeenheid (zoals een benzodiazepine), lijkt het te binden aan de bèta-subeenheid op de GABA-A-receptor. Dit leidt echter tot eenzelfde effect. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat valeriaan de verwijdering van GABA in de synaptische spleet vermindert waardoor de GABA-concentraties hoog blijven en de activatie van de GABA-A-receptor ook langer is na het gebruik van valeriaan. Het is echter nog niet bekend hoe dit veroorzaakt wordt. Hoewel GABA een van de actieve ingrediënten van valeriaan is, is het nog niet bekend of GABA in valeriaanextract de bloed-hersenbarrière kan passeren om in de hersenen te worden gebruikt [11, 12].

Wat is het gevolg van gelijktijdig gebruik van valeriaan en benzodiazepine-agonisten?

Op basis van eenzelfde werkingsmechanisme, kan het gelijktijdig gebruik van valeriaan en BZD mogelijk tot versterking van de dempende werking op het centrale zenuwstelsel leiden, met een mogelijk verhoogd risico op negatieve gezondheidseffecten (verhoogde valincidentie, verlaagde alertheid en somberheid). In vitro data suggereren inderdaad dat de GABA-receptor-gerelateerde mechanismen van zowel valeriaan en BZD mogelijk kunnen leiden tot additief effect [11, 13]. In 2014 zijn de mogelijke klinisch relevante interacties van valeriaan met medicijnen echter in een systematische review onderzocht, waarbij geconcludeerd werd dat er geen klinisch relevante interactie van valeriaan met BZD en andere medicijnen is [14].

Eén casus van een farmacodynamische interactie tussen valeriaan en een BZD, namelijk lorazepam, werd gerapporteerd. Dit betrof een 40-jarige man die gedurende twee maanden lorazepam (2 mg/dag) had geslikt zonder bijwerkingen. Bovendien gebruikte de man gedurende twee dagen valeriaanwortelextract en passiebloem (dosis onbekend) voor het slapengaan zonder bijwerkingen. Op de derde dag slikte de man drie tabletten met een combinatie van valeriaanwortelextract (300 mg) en passiebloemwortel- en kruidenextracten (350 mg) voor het slapengaan, waarna milde trillingen in de hand en slaperigheid optraden [15]. Er werd vermoed dat deze symptomen werden veroorzaakt door een interactie tussen de kruidenpreparaten en lorazepam, aangezien de bijwerkingen voorbijgingen na stoppen met gebruik van de kruiden. Het is echter niet mogelijk om de bijwerking alleen toe te schrijven aan valeriaan, aangezien het kruidenpreparaat ook een wortel- en kruidenextract van passiebloem bevatte. Bovendien kunnen de symptomen ook potentiële nadelige effecten zijn van lorazepam zelf. Er zijn sindsdien geen andere soortgelijke gevallen beschreven.

Wat is het advies bij gecombineerd gebruik van valeriaan en benzodiazepine-agonisten?

Gelijktijdig gebruik van valeriaansupplementen en BZD wordt uit voorzorg afgeraden. Dit aangezien kruidenpreparaten met valeriaan een kalmerende werking hebben, waarbij mogelijk een versterkend effect kan optreden bij gelijktijdig gebruik met synthetische sedativa. Het is daarom van belang om na te gaan of de patiënt kruidenpreparaten met valeriaan gebruikt als synthetische sedativa worden voorgeschreven. Wanneer patiënten aan wie BZD worden voorgeschreven deze kruidenpreparaten gebruiken of willen gaan gebruiken, wordt geadviseerd het gebruik van deze kruidenpreparaten te stoppen of niet te starten. In het

- 11 Khom, S., I. Baburin, E. Timin, A. Hohaus, G. Trauner, B. Kopp, et al., Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*, 2007. 53(1): p. 178-87.
- 12 Neuhaus, W., G. Trauner, D. Gruber, S. Oelzant, W. Klepal, B. Kopp, et al., Transport of a GABAA receptor modulator and its derivatives from *Valeriana officinalis* L. s. l. across an in vitro cell culture model of the blood-brain barrier. *Planta Med*, 2008. 74(11): p. 1338-44.
- 13 Trauner, G., S. Khom, I. Baburin, B. Benedek, S. Hering, and B. Kopp, Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med*, 2008. 74(1): p. 19-24.
- 14 Kelber, O., K. Nieber, and K. Kraft, Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. 2014: p. 879396.
- 15 Carrasco, M.C., J.R. Vallejo, M. Pardo-de-Santayana, D. Peral, M.A. Martin, and J. Altimiras, Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res*, 2009. 23(12): p. 1795-6.
- 16 Appel, K., T. Rose, B. Fiebich, T. Kammler, C. Hoffmann, and G. Weiss, Modulation of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res*, 2011. 25(6): p. 838-43.
- 17 Medina, J.H., A.C. Paladini, C. Wolfman, M. Levi de Stein, D. Calvo, L.E. Diaz, et al., Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anti-convulsant properties. *Biochem Pharmacol*, 1990. 40(10): p. 2227-31.

geval de patiënt toch besluit valeriaan te gebruiken, is extra monitoring aan te bevelen.

Wat is passiebloem en wat is het effect?

Passiflora incarnata L. (passiebloem) is een geslacht van klimmende planten met ranken uit de Passifloraceae-familie. De plant komt voor in tropische regenwouden en subtropische streken in Zuid- en Noord-Amerika. Er zijn meer dan 500 verschillende soorten binnen de Passifloraceae-familie, waarvan de *Passiflora edulis* en *Passiflora incarnata* de meest voorkomende varianten zijn. Alle bovengrondse delen van *Passiflora incarnata* kunnen een kalmerende en slaapbevorderende werking hebben. Vanwege deze eigenschappen zijn er voedingssupplementen en kruidengeneesmiddelen op de markt die extracten van de passiebloem bevatten.

De belangrijkste werkzame chemische bestanddelen van de passiebloem zijn harmaanalkaloiden (zoals passiflorine, harmaline en harmolol), flavonoiden (zoals vitexine, rutine en quercetine) en fytosterolen (zoals sitosterol). Hoewel er verschillende onderzoeken gedaan zijn naar de effecten van de passiebloem, is het mechanisme nog niet volledig bekend. Verschillende rapporten hebben gespeculeerd over effecten op het GABA-systeem. Zo blijkt uit *in-vitro* onderzoek dat de farmacologische effecten van passiebloem het gevolg zijn van veranderingen van het GABA-systeem, zoals door de binding aan GABA-A- en GABA-B-receptoren en door modulatie van de mate van GABA-opname [16, 17].

De extracten van de passiebloem worden vooral gebruikt om de nachtrust te verbeteren, bij angsten en als kalmeringsmiddel. Deze effecten zijn voornamelijk aangetoond in dier- en *in vitro* onderzoek [18-21]. Er zijn relatief weinig humane studies gedaan naar de effecten van passiebloem. Echter, gebaseerd op de beperkt beschikbare humane studies zijn er aanwijzingen dat passiebloem slaapbevorderende en angstverminderende effecten heeft [22-28]. Er zijn echter meer studies nodig om de effectiviteit van passiebloemextracten te bevestigen.

Wat is het gevolg van gelijktijdig gebruik van passiebloem en benzodiazepine-agonisten?

Op basis van eenzelfde farmacologische effect en mogelijk eenzelfde werkingsmechanisme van passiebloem en BZD, zou gelijktijdig gebruik mogelijk tot versterking van de dempende werking op het centrale zenuwstelsel leiden. Met uitzondering van de eerdergenoemde casus (interactie tussen lorazepam en een combinatie van valeriaan en passiebloem), zijn er echter geen andere bewijzen voor het optreden van farmacodynamische interacties tussen passiebloem en BZD.

Wat is het advies bij gecombineerd gebruik van passiebloem en benzodiazepine-agonisten?

Gelijktijdig gebruik van passiebloemsupplementen en BZD wordt uit voorzorg afgeraden. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over mogelijke interacties bij gelijktijdig gebruik van passiebloemproducten met synthetische sedativa (bv. BZD), wordt de combinatie niet aanbevolen [29]. Dit aangezien kruidenpreparaten met passiebloem een kalmerende werking hebben, waarbij mogelijk een versterkend effect kan optreden bij het gebruik van synthetische sedativa. Het is van belang om na te gaan of de patiënt kruidenpreparaten met passiebloem gebruikt als synthetische sedativa worden voorgeschreven. Wanneer patiënten aan wie BZD worden voorgeschreven deze kruidenpreparaten gebrui-

- 18 Guerrero, F.A. and G.M. Medina, Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci*, 2017. 10(3): p. 96-100.
- 19 Brown, E., N.S. Hurd, S. McCall, and T.E. Ceremuga, Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J*, 2007. 75(5): p. 333-7.
- 20 Wolfman, C., H. Viola, A. Paladini, F. Dajas, and J.H. Medina, Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994. 47(1): p. 1-4.
- 21 Nassiri-Asl, M., F. Zamansoltani, and S. Shariati-Rad, Possible role of GABAA-benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Pasipay in rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2008. 6(11): p. 1170-3.
- 22 Ulbricht, C., E. Basch, H. Boon, K.D. Karpa, G. Gianutsos, K. Nummy, et al., An evidence-based systematic review of passion flower (*Passiflora incarnata* L.) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl*, 2008. 5(3): p. 310-40.
- 23 Ngan, A. and R. Conduit, A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res*, 2011. 25(8): p. 1153-9.
- 24 Gibbert, J., F. Kreimendahl, J. Lebert, R. Rychlik, and I. Trompetter, [Improvement of Stress Resistance and Quality of Life of Adults with Nervous Restlessness after Treatment with a Passion Flower Dry Extract]. *Complement Med Res*, 2017. 24(2): p. 83-89.
- 25 Aslanargun, P., O. Cuvas, B. Dikmen, E. Aslan, and M.U. Yuksel, *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*, 2012. 26(1): p. 39-44.

ken of willen gaan gebruiken, wordt geadviseerd het gebruik van deze kruidenpreparaten te stoppen of niet te starten. In het geval de patiënt toch besluit valerian te gebruiken, is extra monitoring aan te bevelen.

Bijwerking melden?

Het is belangrijk dat patiënten, artsen en apothekers alle mogelijke interacties tussen geneesmiddelen en producten met valerian en/of passiebloem melden bij het Bijwerkingencentrum Lareb. Door het melden van interacties leveren zij een belangrijke bijdrage aan het veiliger gebruik van geneesmiddelen en supplementen (www.lareb.nl).

- 26** Kaviani, N., M. Tavakoli, M. Tabanmehr, and R. Havaei, The efficacy of passiflora incarnata linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *J Dent (Shiraz)*, 2013. 14(2): p. 68-72.
- 27** Dantas, L.P., A. de Oliveira-Ribeiro, L.M. de Almeida-Souza, and F.C. Groppo, Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2017. 22(1): p. e95-e101.
- 28** Akhondzadeh, S., H.R. Naghavi, M. Vazirian, A. Shayeganpour, H. Rashidi, and M. Khani, Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*, 2001. 26(5): p. 363-7.
- 29** Geneesmiddelen informatiebank. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h114603_smpc.pdf.

Dit informatieblad is opgesteld door dr. M.F. Vrolijk en drs. H.P. van Steenwijk, Universiteit Maastricht, in opdracht van NPN.

Een bijdrage is geleverd door: Mw. Drs. L.K. de Munck-Khoe, apotheker niet-praktiserend; Mw. Drs. A.H. Palsma, voedingswetenschapper; Mw. Dr. Alie de Boer, Universitair Docent bij Maastricht University en Mw. Drs. M.J. Bakker, orthomoleculair therapeut en apotheker.