

Medicinale planten voor de behandeling van menopauze-gerelateerde klachten

Een schematisch overzicht

S.B.A. Halkes

Tijdens de menopauze of overgang komt de ovulatiecyclus van de vrouw tot stilstand en neemt de productie van het geslachtshormoon oestrogeen door de eierstokken sterk af. Opliegers en (nachtelijke) aanvallen van overmatig transpireren zijn de meest voorkomende, hinderlijke ongemakken tijdens de overgang.

Hormoonvervangende therapie - oestrogenen, al dan niet in combinatie met progestagenen - is de meest effectieve behandeling van overgangsklachten. Nu recent gebleken is dat de langetermijneffecten (verhoogd risico op borst- en baarmoederkanker na vijf jaar gebruik) al in het eerste jaar optreden - en dit geldt eveneens voor het risico op een CVA en hartinfarct - zal het huidige (sinds 2001) terughoudende beleid voor het voorschrijven van hormoontherapie nog strikter opgevolgd worden en kiezen meer vrouwen voor alternatieven.

Reguliere geneesmiddelen die als alternatief voor hormoonvervangende therapie worden toegepast zijn onder andere clonidine, gabapentine en selectieve remmers van de serotonine-heropname (SSRI's). Daarvan is alleen clonidine geregistreerd voor toepassing bij opliegers. Gezien de belangstelling voor plantaardige alternatieven voor de behandeling van menopauzale klachten, zowel die van fysieke als psychische aard, volgt hieronder, ter aanvulling op het artikel van Smit en Van Asseldonk elders in dit nummer, een gedetailleerder overzicht van wat er tot nu toe uit klinisch onderzoek bekend is over de effectiviteit van veel gebruikte fytotherapeutica bij de overgang.



Voor sommige kruiden wordt verondersteld dat een oestrogeenachtige activiteit ten grondslag ligt aan de werking. Veelal is het werkingsmechanisme echter niet of niet volledig opgehelderd (tabel 1). Desalniettemin is voor enkele medicinale planten die veel worden toege-

past bij overgangsklachten bewijs voor werkzaamheid beschikbaar in de vorm van met positief resultaat uitgevoerde (met name gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde) klinische studies (tabel 2). In dit korte overzicht zijn sojaproducten en de hieruit geïsoleerde isoflavonen genistin, genisteïn en daidzeïn niet meegenomen. Hiervoor wordt verwezen naar het artikel van Smit en Van Asseldonk elders in dit nummer.

In de genoemde onderzoeken wordt gebruik gemaakt van verschillende internationaal erkende en gevalideerde schalen of scorelijsten om de aard en de mate van de klachten te registreren. Grofweg zijn deze in te delen in somatische klachten (opvliegers, zweetaanvallen en hoofdpijn) en psychische klachten (nervositeit, prikkelbaarheid, slapeloosheid en depressieve stemmingen).

De Greene Menopause Scale (of Greene Climacteric Scale) is een numerieke index waarmee 21 menopauzale symptomen gescoord kunnen worden op psychisch, somatisch en vasomotorisch niveau. Deze schaal loopt van nul (geen symptomen) tot drie (extreme symptomen). De Kupperman Menopause Index is een numerieke index waarmee 11 menopauzale symptomen worden gescoord: opvliegers, parasthesia, slapeloosheid, nervositeit, melancholie, vertigo, zwakte, gewrichts- of spierpijn, hoofdpijn, kloppingen en formicatie (gevoel alsof mieren op de huid kruipen). Deze schaal loopt eveneens van nul tot drie. Met de Clinical Global Impression scoort de arts de verbetering van de klinische toestand van de patiënt als gevolg van een behandeling. Deze schaal loopt van één (zeer sterk verbeterd) tot zeven (zeer veel verergerd). De Hamilton Anxiety Scale omvat veertien onderdelen, die de symptomen gerelateerd aan paniekstoornissen beschrijven. Elk onderdeel wordt op een vijfpuntsschaal gescoord.

Auteursgegevens

Dr. S.B.A. (Bart) Halkes is werkzaam bij Phytogenix, een bedrijf dat zich richt op het wetenschappelijk onderzoek aan bestaande fytotherapeutica en de ontwikkeling van nieuwe plantaardige geneesmiddelen. Daarnaast is hij lid van de Commissie Toetsing Fytotherapeutica.

Referenties

Voor het schrijven van dit artikel is gebruik gemaakt van de volgende recente literatuurbronnen. De tekst en de tabellen betreffen voor een deel een bewerkte vertaling uit deze referenties.

Barentsen R, Van de Weijer PHM. Alternatieven voor hormoonsuppletie. Minder effectief, maar ruime keuze. Pharm Weekbl 2004;139(14):498-501.

Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. Ann Pharmacother 2004;38:1482-99.

Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. Menopause 2003;10(5):465-67.

Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002;137:805-13.

Tabel 1. Enkele geneeskruiden die vaak worden gebruikt bij overgangsklachten; een overzicht van de actieve inhoudsstoffen, het werkingsmechanisme en mogelijke schadelijke effecten.

Plant	Actieve inhoudsstof(fen) en werkingsmechanisme	Mogelijke bijwerkingen en/of interacties
Zilverkaars (<i>Cimicifuga racemosa</i> , of <i>Actaea racemosa</i>)	Veronderstelde werkzame stoffen: triterpeen-glycosiden (onder andere 27-deoxyacteïn). Voorheen werd een direct oestrogene/endocriene werking aangenomen; nieuw onderzoek doet echter anders vermoeden. Mogelijk verloopt de werking via beïnvloeding van het cerebrale metabolisme van dopamine.	Gastro-intestinale klachten, hypotensie, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, allergische reacties. Zou de werking van antihypertensiva kunnen beïnvloeden.
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Hypericine en hyperforine. Bij milde tot matige depressiviteit, mogelijk werkend via remming van de heropname van serotonine, noradrenaline en dopamine.	Frequent gerapporteerd worden gastro-intestinale klachten, allergische reacties, vermoeidheid en angst. Verschillende gevallen van manie en één geval van subacute toxische neuropathie zijn gemeld. Fotosensitiviteit is mogelijk, met name bij mensen met een lichte huid. Interacties met serotonine-heropname remmers, orale contraceptiva, cyclosporin, warfarin, anticonvulsiva, digoxin, theophylline en HIV-protease remmers.
Rode klaver (<i>Trifolium pratense</i>)	Veronderstelde werkzame stoffen: isoflavonen. Het is gepostuleerd dat verbindingen met een natuurlijke oestrogeenachtige activiteit de overgangsklachten verlichten.	Gevoelige borsten, menstruele veranderingen, gewichtstoename. Op theoretische gronden wordt een interactie met anticoagulantia en hormoontherapie niet uitgesloten.
Kava kava (<i>Piper methysticum</i>)*	Kavapyronen, aangrijpend op de GABA-receptoren in zenuwuiteinden. Aangevoerde anxiolytische activiteit.	Maagklachten, rusteloosheid, verwijding van de pupil, allergische huidreacties, dermatomyositis, hepatitis. Potentiëring van (genees)middelen die op het centrale zenuwstelsel werken zoals alcohol, benzodiazepinen en barbituraten.
Chinees engelwortel (<i>Dong quai</i> ; <i>Angelica sinensis</i>)	Gewaardeerd vanwege de oestrogene eigenschappen.	Bloedingen, fotosensitiviteit. Interactie met anticoagulantia.
Zoethout (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Bevat isoflavonen en glycyrrhizinezuur; b-sitosterol is bekend om zijn oestrogene activiteit.	Bijwerkingen die het gevolg zijn van een adenocorticotrope werking.
Hartgespan (<i>Leonurus cardiaca</i>)	Wordt toegepast bij hartkloppingen.	Mogelijk interactie met hartglycosiden en antihypertensiva.
Wilde yam (<i>Dioscorea barbasco</i> / <i>D. villosa</i>)	Steroïdglycosiden op basis van het aglycon diosgenin.	Geen bijwerkingen of interacties bekend, behalve enkele gevallen waarin voor een commercieel product hormonale effecten zijn waargenomen.
Teunisbloem (olie; <i>Oenothera biennis</i>)	Rijk aan g-linoleenzuur. Deze stof kan invloed hebben op de prostaglandinesynthese.	Gastro-intestinale klachten en hoofdpijn. Op theoretische gronden wordt een interactie met ontstekingsremmers, corticosteroiden, beta-blokkers, antipsychotica, anticoagulantia en epileptogene middelen niet uitgesloten.
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Ginsenosiden worden verondersteld een oestrogene activiteit te hebben.	Slapeloosheid, diarree, vaginale bloedingen, gezwollen, gevoelige en/of pijnlijke borsten, verhoogde libido, manische episoden, mogelijke oorzaak van het Stevens-Johnson syndroom. Interacties met remmers van monoamine-oxidase en bloedsuikerspiegel verlagende middelen.
Vlas (lijnzaad; <i>Linum usitatissimum</i>)	Gewaardeerd vanwege de oestrogene, anti-oestrogene en steroïdachtige eigenschappen.	Geen bekende bijwerkingen. Mogelijk wordt de opname van geneesmiddelen negatief beïnvloed.
Salie (<i>Salvia officinalis</i>)	Traditioneel gebruikt vanwege zweetremmende activiteit.	Mogelijk interacties met antihypertensiva en antidiabetische therapie. Kan bij overdosering leverschade geven.

* Ingevolge het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten is het gebruik van kava kava in gezondheidsproducten in Nederland niet toegestaan.

Tabel 2. Samenvatting van klinische studies naar de effectiviteit van kruiden bij de behandeling van overgangsklachten.

Referentie	Studieopzet	Patiëntenpopulatie	Behandeling	Uitkomsten
Zilverkaars (<i>Cimicifuga racemosa</i> of <i>Actaea racemosa</i>)				
Liske et al., 2002	GR*, DB*, PG*	peri- en post-menopauzale vrouwen (n = 152; 42-60 jaar) met een KMI** \geq 20	39 mg/dag vs. 127 mg/dag C. racemosa extract, oraal; 12 weken, verlengd tot 24 weken	respectievelijk 70% en 72% van de vrouwen had na afloop van de studie een KMI < 15; SDS** daalde respectievelijk van 44.5 naar 37 en van 44 naar 36; CGI** was goed tot zeer goed in > 75% bij beide groepen
Jacobson et al., 2001	GR, DB, PG	85 vrouwen (> 18 jaar) met borstkanker en dagelijkse opvliegers; 59 vrouwen gebruikten gelijktijdig tamoxifen* (* heeft opvliegers als een van de bijwerkingen)	40 mg/dag dag gestandaardiseerd C. racemosa extract, vs. placebo; 8 weken	geen significant verschil tussen beide groepen in frequentie en intensiteit van opvliegers; significant sterkere daling in zweten in de verum groep (p = 0.04); geen verandering in GRS** of FSH en LH niveaus
Lehmann-Willenbrock en Riedel, 1988	GR, V*	60 vrouwen (\geq 40 jaar) met overgangsklachten die een hysterectomie hadden ondergaan	gestandaardiseerd C. racemosa extract (overeenkomend met 4 mg triterpeen-glycoside) bid, vs. estriol (1 mg/dag), vs. geconjugeerd oestrogeen (1.25 mg/dag), vs. oestrogeen-progesteron combinatie; 6 maanden	de KMI verbeterde significant (p = 0.01) in alle groepen; de groepen onderling verschilden niet; geen veranderingen in FSH en LH niveaus
Stoll, 1987	GR, DB, PG, V	80 vrouwen (46-58 jaar) met overgangsklachten, meer dan drie opvliegers per dag en psychische klachten	gestandaardiseerd C. racemosa extract (overeenkomend met 4 mg triterpeen-glycoside) bid, vs. geconjugeerd oestrogeen (0.63 mg/dag), vs. placebo; 3 maanden	Significante verbetering van de KMI, HAM-A** en VMI** in de C. racemosa groep; geen verbetering in de oestrogeen- of placebogroep; aantal opvliegers daalde van 4.9 naar 0.7 per dag in de C. racemosa groep, van 5.2 naar 3.2 per dag in de oestrogeengroep en van 5.1 naar 3.1 per dag in de placebogroep
Warnecke 1985	GR, O, V	60 vrouwen (45-60 jaar) met overgangsklachten	vloeibaar, gestandaardiseerd C. racemosa extract, 40 druppels bid, vs. geconjugeerd oestrogeen (0.25 mg/dag), vs. diazepam (2 mg/dag); 3 maanden	KMI, HAM-A, SDS en CGI vertoonden hoog-significante daling in alle drie de groepen; uit de VMI bleek een trend voor oestrogene stimulatie in de C. racemosa groep en in de oestrogeengroep
Rode klaver (<i>Trifolium pratense</i>)				
Tice et al., 2003	GR, DB, PG	vrouwen in de menopauze (n = 252; 45-60 jaar)	rode klaver extract (gestandaardiseerd op 41 mg isoflavonen), 2 tabletten bid, vs. rode klaver extract (gestandaardiseerd op 29 mg isoflavonen), 2 tabletten bid, vs. placebo; 12 weken	het gemiddelde aantal opvliegers daalde met respectievelijk 41%, 34% en 34%; de eerste groep vertoonde een snellere afname van het aantal opvliegers
Van de Weijer et al., 2002	GR, DB, PG	post-menopauzale vrouwen (n = 30; 49-65 jaar) met meer dan vijf opvliegers per dag	rode klaver extract (gestandaardiseerd op 40 mg isoflavonen), 2 tabletten bid, vs. placebo; 12 weken	na 8 en 12 weken vertoonde de verumgroep een 22.0% en 26.7% reductie in het aantal opvliegers ten opzichte van de placebo
Baber et al., 1999	GR, DB, PG, CO*	51 post-menopauzale vrouwen (45-65 jaar) met meer dan drie opvliegers per dag	rode klaver extract (gestandaardiseerd op 40 mg isoflavonen), vs. placebo; 12 weken, 4 weken uitwasperiode, 14 weken	geen verschil tussen de groepen wat betreft het aantal opvliegers, GMS** en VMI; geen veranderingen in FSH, LH, estradiol en SHBG niveaus
Knight et al., 1999	GR, DB, PG	37 post-menopauzale vrouwen (40-65 jaar) met meer dan drie opvliegers per dag	rode klaver extract (gestandaardiseerd op 40 mg isoflavonen), vs. rode klaver extract (gestandaardiseerd op 160 mg isoflavonen), vs. placebo; 3 maanden	geen verschil tussen de groepen wat betreft het aantal opvliegers (in alle groepen een afname) en VMI; geen veranderingen in FSH en SHBG niveaus

Chinese Engelwortel (<i>Dong quai; Angelica sinensis</i>)				
Hirata et al., 1997	GR, DB, PG	71 post-menopauzale vrouwen (45-69 jaar) met meer dan 14 opvliegers per week of meer dan vijf zware opvliegers	dong quai extract (equivalent met 4.5 g dong quai wortel per dag, gestandaardiseerd op 0.5 mg/kg ferulazuur), vs. placebo; 6 maanden	geen verschil tussen de groepen wat betreft het aantal opvliegers, KMI (in beide groepen een significante afname) en VMI
Teunisbloem (olie; <i>Oenothera biennis</i>)				
Chenoy et al., 1994	GR, DB, PG	56 post-menopauzale vrouwen (45-67 jaar) met meer dan drie opvliegers per dag	2 g teunisbloemolie (met 20 mg vitamine E) bid, vs. placebo	het aantal opvliegers overdag daalde in de placebogroep maar niet in de verumgroep; het aantal nachtelijke opvliegers daalde in beide groepen in gelijke mate
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)				
Wiklund et al., 1999	GR, DB, PG	384 post-menopauzale vrouwen (45-65 jaar) met meer dan zes opvliegers gedurende drie tot zeven dagen	100 mg gestandaardiseerd ginseng extract, vs. placebo; 4 maanden	geen significant verschil tussen beide groepen in het aantal opvliegers (gemen als onderdeel van een vragenlijst voor kwaliteit van leven); geen veranderingen in FSH en estradiol niveaus
Chinees kruidenmengsel (<i>Rehmannia glutinosa</i> , 15 g; <i>Cornus officinalis</i> , 10 g; <i>Dioscorea opposita</i> , 12 g; <i>Alisma orientalis</i> , 8 g; <i>Paeonia suffruticosa</i> , 8 g; <i>Poria cocos</i> , 12 g; <i>Citrus reticulata</i> , 5 g; <i>Lycium chinense</i> , 20 g; <i>Albizia julibrissin</i> , 15 g; <i>Ziziphus jujuba</i> , 10 g; <i>Eclipta prostrata</i> , 15 g; <i>Ligustrum lucidum</i> , 10 g)				
Davis et al., 2001	GR, DB, PG	78 post-menopauzale vrouwen (45-70 jaar) met meer dan 14 opvliegers per week	Chinees kruidenmengsel, vs. bitter placebo; 3 maanden	geen verschil tussen de groepen wat betreft het aantal opvliegers en de kwaliteit van leven; de hoeveelheid fyto-oestrogenen in de urine veranderde niet in beide groepen

* CO = cross-over; DB = dubbel-blind; GR = gerandomiseerd; O = open, niet geblindeerde studie-opzet; PG = placebo-gecontroleerd; V = vergelijkende studie.

**CGI = Clinical Global Impression; GMS = Greene Menopause Scale; GRS = Global Rating Scale; HAM-A = Hamilton Anxiety Scale; KMI = Kupperman Menopause Index; SDS = Self-Rating Depression Scale; VMI = Vaginal Maturation Index.

Afronding eerste fase van het pilot-onderzoek naar kruiden uit de Traditionele Chinese Geneeskunde bij overgangsklachten

N. Wauters-Hermans

Na een lange voorbereiding, ook met de Medisch Ethische Commissie, was het de werkgroep Oost-West van de NVF gelukt om de start van een gerandomiseerde en gecontroleerde pilot-studie naar de behandeling van overgangsklachten met Chinese kruiden, in vergelijking met een hormoonpreparaat en placebo, te realiseren. De eerste fase is afgerond. Twee artsen, de een praktijkhoudend in Amsterdam en de ander in een praktijk voor Traditionele Chinese Geneeskunde (TCG) in Den Haag, hebben met een kleine groep patiënten, die aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria geselecteerd waren, het onderzoek uitgevoerd.

Deze studie werd door enkele hooggekwalificeerde vrijwilligers voorbereid. Volgens de opzet behandelden twee artsen elk ongeveer 15 patiënten waarbij het effect van de (voor elke patiënt individueel uitgezochte) kruiden werd vergeleken met het hormoonpreparaat Premelle en een placebo. De instroom van patiënten verliep zeer moeizaam. Medewerking van collega-artsen, niet TCG-ers, was nihil en de concurrentie van de reguliere farmaceutische industrie (die studies hebben waarvoor deelnemers geldelijke vergoeding ontvangen) was groot. Maar vooral ook waren er veel patiënten van de acupunctuur-

artsen die medewerking weigerden omdat ze niet met een regulier hormoonpreparaat behandeld wilden worden. Om u als lezer een idee te geven hoe een dergelijk onderzoek voor de patiënten is verlopen, meld ik hier tussen aanhalingstekens wat er schriftelijk aan de deelnemers aan informatie is uitgereikt.

"Informatie voor de deelnemer

In verband met het onderzoek naar het therapeutisch effect van de Oosterse kruidenpreparaten bij overgangsklachten in vergelijking met een Westers preparaat in een placebo-gecontroleerd onderzoek.

De behandeling van overgangsklachten.

Veel vrouwen hebben in de overgang last van 'vrouwenkwalen'. Het zijn overgangsklachten als opvliegers, depressieve buien, menstruatiestoornissen. Onderzoek heeft aangetoond dat maar liefst 80% van de vrouwen in de overgang klachten heeft, waarvan 33% zodanig ernstig dat ze er ziek van zijn. Nu zijn er verschillende manieren om die kwalen te verhelpen. Naast de regulier aanvaarde hormoontherapie is behandeling met kruidenpreparaten volgens de Traditionele Chinese Geneeskunde een mogelijkheid.