

# Kruiden bij hoest

G. Laekeman<sup>1</sup>

## MeSH-termen

Phytotherapy; Cough; Risk Assessment.

## Trefwoorden

Hoest, fytotherapie, Europese regelgeving, monografie, eucalyptus, tijm, klimop, sleutelbloem, smalle weegbree, echte heemst, raket.

## Afkortingen

BSS: Bronchitis Severity Score  
 EBM: Evidence Based Medicine  
 EMA: European Medicines Agency  
 HMPC: Herbal Medicinal Product Committee  
 ICD: International Code of Diseases  
 MLWP: Monography List Working Party  
 OTC: Over-The-Counter  
 PSURs: Periodic Safety Update Reports  
 PS: Public Statement  
 TU: Traditional Use  
 VAS: Visuele analoge schaal  
 WEU: Well established use

## Samenvatting

België volgt de Europese regelgeving voor wat registratie van geneesmiddelen op basis van kruiden betreft. Hierbij vormen Europese monografieën over medicinale planten een belangrijke bron van inspiratie. Dat geldt zeker voor kruiden die bij hoest gebruikt worden. Plantaardige hoestmiddelen worden meestal niet meegenomen in overzichtsartikelen of meta-analyses. Toch is het belangrijk patiënten op een transparante manier te kunnen informeren over de plaats van kruiden bij hoest.

Klimop, eucalyptus, sleutelbloem, tijm, smalle weegbree, echte heemst en raket werden uitgekozen voor bespreking. Extracten van klimopblad blijken het sterkst ondersteund door klinisch onderzoek. Er wordt nader ingegaan op de wijze waarop de werkzaamheid werd geëvalueerd. Wat Eucalyptus betreft, gebeurden klinische studies voornamelijk met eucalyptol. Gebruik van de andere planten steunt op Europese traditie. Het *European Medicines Agency* (EMA) verfijnt de toepassing van medicinale planten tot welbepaalde preparaten. Dat kan gaan over infusen, extracten (vooral waterige en alcoholische), maceraten en tincturen. Dat vergemakkelijkt de vertaling naar traceerbare posologieën. Bij de beoordeling van planten is niet alleen klinische doeltreffendheid van belang, maar ook de identiteit en kwaliteit van de grondstof of de *herbal substance*. Hiervoor werkt EMA nauw samen met de Europese Farmacopeecommissie. Een duidelijk gedefinieerd plantenpreparaat draagt eveneens bij tot de veiligheid van de patiënt. Dit artikel gaat nader in op mogelijkheden en limieten. Meer dan ooit is het voor apothekers belangrijk zich voldoende te informeren over de risico's en baten van medicinale planten. Voldoende deskundigheid is nodig om patiënten te overtuigen van onze plaats in de sector.

## Abstract

Belgium follows the EU regulations for registration of herbal medicines. These registrations are based upon EU herbal monographs. It certainly applies to herbals used for coughing. Meta-analysis do mostly not take herbals into account. Nevertheless, patients should be informed on a transparent way about herbals used in case of cough.

Eucalyptus, ivy, primula, thyme, ribwort plantain, marshmallow and hedge mustard were selected for review.

Therapeutic activity is most evident for extracts of ivy leaves. The way to evaluate effectiveness is discussed. With regard to Eucalyptus, it should be taken into account that most clinical studies were conducted with eucalyptol. The use of the other plant species is mainly based on European tradition. The European Medicines Agency (EMA) narrows the use of herbals to well-defined preparations, like infusions, extracts (mostly made with water or ethanol), macerates and tinctures, with clearly defined posologies. When evaluating herbals, one should not only focus on clinical efficacy, but also on identity and quality of herbal substances, guaranteed by a close cooperation with the European Pharmacopoeia. Safe use by the patient is a third issue. This article deals with opportunities and limits. The pharmacist should be able to make a risk-benefit approach and by this confirm his status as an expert.

<sup>1</sup>. Farmaceutische Wetenschappen, KULeuven

## 1. Inleiding

De symptomen van verkoudheid steunen op de ICD-10 indeling<sup>1</sup>. Ze zijn zo goed gekend dat nagenoeg iedereen in staat is om een diagnose te stellen. Voorbijgaande hoest is één van de kenmerkende symptomen. Met de wetenschap dat het ergste bij hoest en verkoudheid na ongeveer één week tot het verleden behoort, bestaat er heel wat discussie over het nut van medicatie en huis-, tuin- en keukenmiddelen.

### 1.1. Welke zijn de mogelijke remedies bij hoest en hoe worden deze middelen geacht te werken?

De toepassing van zelfzorggeneesmiddelen of *Over-The-Counter*-geneesmiddelen (OTC) bij hoest berust op verschillende werkhypothesen.

- Van centraal werkende opioïden of perifeer werkende hoeststillende middelen wordt verwacht dat ze de hoestreflex onderdrukken en de intensiteit van hoest verminderen [1]. Dextromethorfan wordt door sommige auteurs naar voor geschoven als optie bij niet-productieve hoest [2]. Andere auteurs wijzen op de onvolkomenheden van klinische studies en stellen dat het moeilijk blijft overtuigende argumenten pro of contra bepaalde OTC-medicatie te formuleren [3].
- Expectorantia worden geacht de bronchiale secreten te verdunnen, waardoor ze via het cilair transport gemakkelijker uit de luchtwegen verdwijnen. De secreten moeten in dit geval opgehoest worden [4].
- Een gelijkaardig effect wordt verwacht van mucolytica. Deze moeten de viscositeit van bronchiale secreten verminderen. Opnieuw is hoesten noodzakelijk om deze secreten te verwijderen uit de luchtwegen [5].
- Antihistaminica (meer bepaald anti-H1 antihistaminica), kunnen ingrijpen op het ademhalingscentrum en zo de hoestreflex onderdrukken. Ze

zijn grotendeels in onbruik geraakt, zeker bij kinderen. Er werd immers een relatie gelegd tussen gebruik van antihistaminica en wiegendood bij jonge kinderen [6]. Door blokkeren van H1-receptoren hebben antihistaminica mogelijk een bijkomende waarde bij hoest met een allergene component [7-9].

- Toevoegen van decongestiva heeft de bedoeling het vrije ademen door de neus te bevorderen via stimuleren van de alfa-receptoren in de capillairen [10].
- Volgens een Cochrane studie mildert honing hoest bij kinderen, meer dan wanneer er geen behandeling wordt gegeven. Mogelijk werkt honing beter dan placebo en salbutamol. Het effect zou vergelijkbaar zijn met dextromethorfan. De meeste kinderen kregen slechts één dosis [11]. Mogelijke contaminatie van honing door pyrrolizidine-alkaloïden bezwaart de toepassing op regelmatige basis [12].

Plantaardige hoestmiddelen worden meestal niet besproken in de klassieke literatuur.

### 1.2. Welke basisprincipes gelden voor geneesmiddelen op basis van planten?

Kwaliteit moet bewezen worden via een analytisch dossier. Identiteit, kweek van planten, oogst, bewaring als grondstof, contaminatie (pesticiden, micro-organismen, zware metalen, milieuvervuiling), extractie, conditionering en houdbaarheid spelen een rol. Veiligheid kan blijken uit klinische studies, maar ook uit de zogenaamde *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) die firma's te allen tijde moeten kunnen voorleggen op verzoek van de Farmaceutische Inspectie. Op de derde plaats komt de therapeutische doeltreffendheid en de wijze waarop die werd bepaald.

*Evidence Based Medicine* (EBM) focust dikwijls op therapeutische doeltreffendheid. Gerandomiseerde

gecontroleerde dubbelblinde studies (RCTs) worden hierbij als hoogste standaard aanzien. Toch moeten besluiten uit deze studies met omzichtigheid worden behandeld

Krauss (2018) [13] analyseerde de 10 meest geciteerde klinische studies (selectie tot juni 2016). Hij wijst op een aantal zwakheden waaronder verschillen tussen patiënten, onzorgvuldigheden bij het evalueren van de uitkomsten en gebrekige blinding. Hierbij komt nog het feit dat uitkomsten dikwijls als gemiddelden worden gegeven, een uitkomstmaat die niet toelaat te extrapoleren naar de individuele patiënt in de dagelijkse praktijk.

### 1.3. Hoe worden geneesmiddelen op basis van planten geregistreerd in de Europese Unie?

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) werd opgericht in 1994. Kort nadien werden in de schoot van EMA besprekingen gevoerd rond een pan-Europese benadering voor registratie van fytotherapeutica. Hiervoor werd een *ad hoc working party* opgericht, met vertegenwoordigers van de nationale agentschappen in de lidstaten. Deze werkgroep leverde een substantiële bijdrage aan het tot stand komen van de Europese Directieve 2001/83/EC<sup>2</sup>. Deze Directieve definiert de regulatoire context voor registratie van geneesmiddelen op basis van planten [14].

De *ad hoc working party* werd in 2004 omgevormd tot de *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC). Hierin is ieder land van de Europese Unie vertegenwoordigd evenals een

1. ICD | International Code of Diseases | <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99/J00-J06/J00:> geraadpleegd op 11 juni 2018.

2. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L - 136, 30/04/2004, p. 85 – 90.

aantal gecoöpteerde experten. Er werd tevens een *Monography List Working Party* (MLWP) opgericht. Deze werkgroep had tot taak studies van medicinale planten te maken. Deze studies of evaluatierapporten staan ter beschikking van de farmaceutische industrie, om registratie van geneesmiddelen op basis van planten te vergemakkelijken. Tot op heden werden meer dan 180 rapporten geproduceerd over geneeskundige planten. Naargelang het geval krijgt een plant het label *Traditional Use* (TU) of *Well Established Use* (WEU). *Traditional Use* kan enkel toegekend worden aan preparaten van planten die al minstens 30 jaar gebruikt worden in een westerse traditie, met minstens 15 jaar gekend gebruik in landen van de

Europese Unie. Wanneer er voldoende degelijke klinische studies voorhanden zijn, kan een prepaat van een plant het statuut *Well Established Use* krijgen. Daarnaast moet het prepaat ook minstens 10 jaar in één of meerdere landen van de Europese Unie gecommercialiseerd zijn. Planten die niet aan voorwaarden voor TU of WEU voldoen, kunnen het voorwerp uitmaken van een *Public Statement* (PS). Het gaat hier bijvoorbeeld over Chinese kruiden die recent in een of andere lidstaat werden geregistreerd. Met een *Public Statement* kunnen HMPC en EMA ook te kennen geven dat er problemen van toxiciteit bestaan voor een plant. *Chelidonium majus* of stinkende gouwe is een voorbeeld van een dergelijke plant. Sedert de

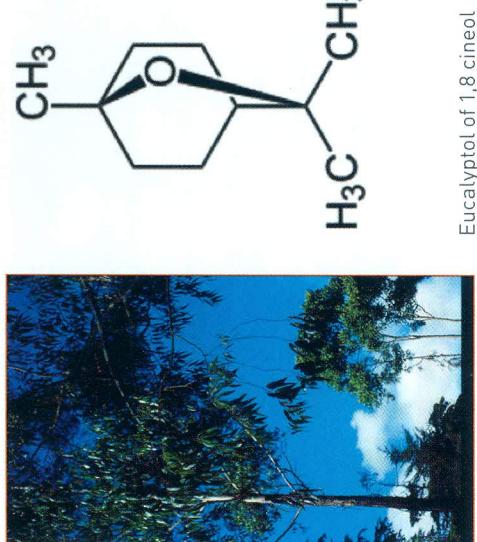
publicatie van de eerste monografieën in 2007, werden meer dan 3500 aanvragen voor registratie (TU of WEU) ingediend in de 28 landen van de Europese Unie. Daarvan werden er meer dan 2300 goedgekeurd.

## 2. Wat is geweten over planten gebruikt bij hoest?

Volgende planten worden behandeld: eucalyptus, klimop, sleutelbloem, tijm, smalle weegbree, echte heemst en raket. Met uitzondering van eucalyptus gaat het over planten die in onze eigen omgeving groeien en dus welbekend zijn. Informatie steunt voornamelijk op de monografieën van het EMA.



## 2.1. Eucalyptus Labill.



### Secundaire metabolieten

De besproken soorten van het geslacht *Eucalyptus* hebben een verschillend gehalte aan eucalyptol of 1,8-cineol, een monoterpeenalcohol. Minstens 70% van de vluchtlige olie bestaat uit eucalyptol.

### Preklinische farmacologie [15]

- Verhoogde productie van bronchiaal secreet in cavia's na toediening via magsonde.
- In supra-therapeutische concentraties: lichte verhoging van de ciliaire activiteit in neusepitheel.
- Anti-inflammatory in het 'rat paw oedema' model.
- Stimulatie van de immuniteit: cf. toenname van circulerende mononucleaire cellen (*in vivo*) en vrijstelling van interleukines (*in vitro*).
- Pijnstillend effect in muizen na intraperitoneale (IP) toediening (writhing-test).

### Klinische studies [17-24]

#### Patiënten

- Hoofdzakelijk volwassen patiënten.
- Acute rhinosinusitis, COPD, acute bronchitis, astma.
- Aantal: meer dan 450 patiënten.

#### Interventie

- In klinische studies wordt praktisch uitsluitend eucalyptol gebruikt: 100 tot 200mg tot 4x daags in gastro-resistente capsules.
- Zowel dubbelblind als open (vergelijkend) onderzoek.
- Vergelijken met kruidenmengsels of ambroxol.
- Naargelang de pathologie van de patiënt duurden de studies enkele dagen tot 6 maanden.

**NOTA:** In voedingssupplementen mag het blad van eucalyptussoorten zonder restrictie gebruikt worden. Samenstellingen met vluchtlige olie maken het voorwerp uit van afzonderlijk onderzoek.

### Restricties [15]

- Tegenaanwezen bij kinderen met een voorgeschiedenis van (koorts)stijpnen.
- Laryngospasmen kunnen na inhalatie optreden bij kinderen jonger dan 30 maanden.
- Medisch onderzoek is noodzakelijk bij optreden van dyspnoe, koorts of purulent sputum.
- Afgeraden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

### Therapeutische indicatie (TU) [15]

Traditioneel geneesmiddel op basis van planten, gebruikt bij hoest tijdens verkoudheden.

- Maagirritatie en exantem (> 1%).

### Bespreking

In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?

In de beschreven studies worden patiënten met uiteenlopende pathologie van de luchtwegen opgenomen. De indicatie wordt beperkt tot hoest bij verkoudheden. Bij pathologieën zoals astma en COPD werd eucalyptol als adjuvante therapie bestudeerd.

### Hoe zit het met het veilig gebruik van *eucalyptus preparaten*?

De drie behandelde eucalyptussoorten maken het voorwerp uit van een monografie van de Europese Farmacopee. Identiteit en karakteristieken van de grondstof zijn duidelijk beschreven. Rechtstreekse inhalatie van eucalyptusolie of eucalyptol is tegenwoordig niet meer toegestaan bij kinderen jonger dan 2,5 jaar (cf. glottisspasmen). De vluchtlige olie verlaagt de convulsiedempelingen. Tevens is tegenwoordig niet meer toegestaan bij kinderen vanaf 4 jaar kan de olie indirect geïnhaleerd worden (bv. via verstuiting in een ruimte zoals de slaapkamer of toevoegen aan badolie).

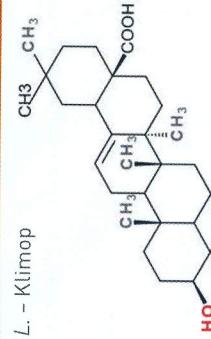
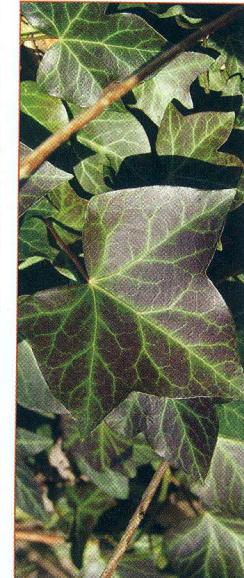
Dierexperimentele gegevens wijzen op passage van vluchtlige oliecomponenten doorheen de placenta, maar niet doorheen de bloed-melkbarrière. Er werd geen teratogenicitet gemeld (doses tot 500x de therapeutische). Omwille van onvoldoende gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie afgeraden. Deze aanbeveling steunt wel op een oudere publicatie [25].

### Wat met de therapeutische doeltreffendheid?

De vluchtlige olie kreeg het statuut van *traditional use*, omdat de studies uitgevoerd werden met eucalyptol en niet met de vluchtlige olie. Het gebruik van de vluchtlige olie (via inhalatie of oraal) bij aandoeningen van de luchtwegen steunt op traditie. Eucalyptusolie maakt de koude receptoren meer gevoelig voor passende lucht, wat kan leiden tot een gevoel van comfort [26]. Bij orale inname van eucalyptol volgt een  $T_{max}$  binnen ongeveer één uur (gekauwde tablet) of binnen 2,5 uur (longekauwd) (humaan). Via inhalatie van de olie bereikt eucalyptol een  $T_{max}$  binnen 20 minuten. Daarop volgt een distributiefase ( $T_{1/2} = 2$  tot 13 minuten) en een eliminatiefase ( $T_{1/2} = 30$  tot 280 minuten). Wanneer de inhalatie wordt gestopt, dalen de plasmaspiegels onmiddellijk. Na 40 minuten bedragen ze nog slechts 10% van de maximale (humane data). Eucalyptol wordt voornamelijk gehydroxyleerd tot hydroxycineolen (fase II) en daarna geglucuronideerd (fase III) waardoor het kan uitgescheiden worden via de urine. De gehydroxyleerde vormen pieken na ongeveer één uur in het plasma (konijn).

De metabolieten konden worden gedetecteerd in dier-experimenteel onderzoek (ratten) [27-29].

## 2.2. Hedera helix L.



### Preklinische farmacologie [31-37]

- Spasmolytisch en bronchodilatierend: op het in vitro model van het ileum van de cavia.
- Inhibitie van de internalisatie van de bèta-receptoren in alveolaire epithelialcellen.
- Inhibitie van allergene-geïnduceerde bronchoconstrictie (ovalbumine in gesensibiliseerde cavia's).
- Secretolytisch: mogelijk vagale stimulatie en stimulatie door activatie van bètaréceptoren.

### Klinische studies [31-37]

Patiënten

- Vanaf de leeftijd van 2 jaar.
- Kinkhoest, acute bronchitis, hoest ten gevolge van maligne aandoeningen, COPD, astma en pneumonie
- Meer dan 800 patiënten in gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studies, waarvan meer dan 400 kinderen.
- Meer dan 60.000 patiënten in open observationele studies, waarvan meer dan 30.000 kinderen.

### In de apotheek [38]

Er bestaat een Europees monografie en evaluatierrapport over het blad van Klimop. Deze bevatten praktische informatie over geregistreerde geneesmiddelen die in landen van de Europese Unie beschikbaar zijn. Het gaat grotendeels over ethanolische extracten.

Naargelang de uitgevoerde klinische studies met het extract wordt een well established use of traditional use aangenomen. **NOTA:** Siroop op basis van klimopextract mag gebruikt worden vanaf de leeftijd 2 jaar.

### Restricties [39]

- Niet langer gebruiken dan één week.
- Niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van maag- of darmulcera.
- Niet aangeraden tijdens zwangerschap of borstvoeding. gelden restricties qua leeftijd en maximale dosis.

### Therapeutische indicatie [WEU] [30]

Geneesmiddel op basis van planten, gebruikt als een expectorants bij productieve hoest.

### Secundaire metabolieten

Hederagenine = triterpeensaponine (30 C-atomen bevattend en met verzepende eigenschappen).

De grondstof maakt het voorwerp uit van een monografie in de Europese Farmacopee. Macroscopische, microscopische en chemische identificatie geeft zekerheid over de identiteit.

Er bestaat voldoende ervaring met geneesmiddelen op basis van klimop in diverse landen van Europa, vooral in Duitstalig Europa en de vroegere Oostbloklanden. De doses van deze geneesmiddelen zijn goed gekend en in overeenstemming met de 'dose finding studies' zoals deze van Gulyas et al. [1997]. [32] Gastro-intestinale nevenwerkingen kunnen optreden (cf. saponines). Inname gebeurt dus best na een maaltijd. Er werden enkele gevallen gemeld waarbij respiratoire symptomen erger werden tijdens gebruik van klimopextracten. Daarom is gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar tegenaangetwezen. Extracten met een hoog ethanolgehalte (70% V/V) zijn afgeraad bij kinderen. Wegens onvoldoende ervaring komen klimopextracten niet in aanmerking voor gebruik tijdens zwangerschap en lactatie.

### Wat met de therapeutische doeltreffendheid?

Open studies met meer dan 60.000 patiënten spelen een belangrijke rol in het gestructureerd rapporteren van nevenwerkingen. Warner Klimop gebruikt wordt, verdienend geregistreerde geneesmiddelen de voorkeur, omdat enkel in een medisch-farmaceutische omgeving aan structurele farmacovigilantie kan gedaan worden.

### Resultaten

Bronchitis severity score (BSS), spirometrie, visuele analoge schaal (VAS) voor expectoratie en hoest, frequentie en intensiteit van hoest.

### Ongewenste effecten [30]

- Vooral gastro-intestinale klachten (nausea, braken en diarree). Frequentie: 1% - 10%.

### Besprekking

*In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?*

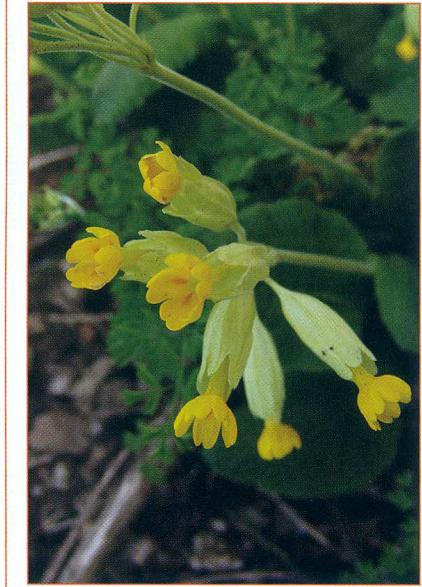
Patiënten opgenomen in klinische studies vertonen een grote verscheidenheid aan pathologieën. Dat leidde tot een brede therapeutische indicatie, gericht op productieve hoest.

**Hoe zit het met het veilig gebruik van klimop?**

Hederagenine = triterpeensaponine (30 C-atomen bevattend en met verzepende eigenschappen).

Hederagenine is een belangrijke component van de BSS. Klimop extracten scoren significant beter dan placebo; beter dan acetyl cysteïne en vergelijkbaar met ambroxol. Daarom gaf de HMPC aan ethanolische klimopextracten het label *well established use* met als therapeutische indicatie productieve hoest.

## 2.3. Primula veris L. en Primula elatior (L.) Hill.



### Secundaire metabolieten [40]

De werking wordt toegeschreven aan de primulasaponinen.

### Preklinische farmacologie [40]

Expectoratie zou voornamelijk berusten op de maagreflex.  
*In vivo* (konijnen) werd een verhoogde hoeveelheid secreet in de bronchiale tractus gezien.

### Klinische studies [40]

- Enkel open studies met de combinatie *Primula-Thymus*.
- Patiënten zijn meestal kinderen vanaf een leeftijd < 1 jaar. Meer dan 2000 patiënten met verkoudheid en acute bronchitis.
- Hoest geldt als therapeutisch eindpunt.

### Ongewenste effecten [40]

- Geen gemeld.

### Bespreking

*In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?*

Extracten van sleutelbloem samen met tijm werden bestudeerd bij kinderen met hoest en verkoudheid. De kinderen hadden een jonge leeftijd (6 maanden). In de monografie bedraagt de onderste leeftijds grens evenwel 4 jaar.

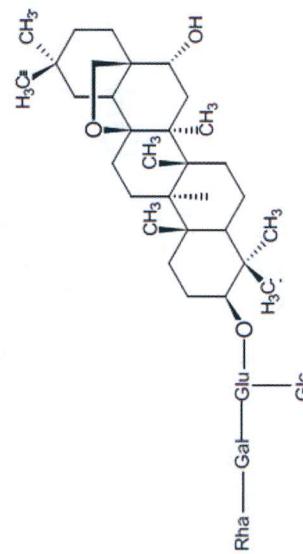
### Hoe zit het met het veilig gebruik van sleutelbloem?

De wortel van de hier besproken *Primula* soorten wordt in een monografie van de Europese Farmacopee beschreven. Dat vergemakkelijkt de identificatie en het onderzoek van de kwaliteit van grondstoffen.

Er worden geen nevenwerkingen gemeld. Omwille van mogelijke maagirritatie door saponinen zijn extracten uit de wortel van *Primula* tegenwoordig niet meer beschreven. De voor geschiedenis van maag- of darmulcera. De preparaten worden bij voorkeur ingenomen na de maaltijd.

### Wat met de therapeutische doeltreffendheid?

Er zijn geen klinische studies met *Primula* wortel als monopreparaat. Gebruik behoert tot de traditie. Er is ook een Europese traditie voor de combinatie van *Primula* met tijm, waarvoor een afzonderlijke monografie werd opgesteld.



*Primula veris* L. en *Primula elatior* (L.) Hill. – respectievelijk gouden sleutelbloem en slanke sleutelbloem

Er bestaat een Europees monografie en evaluatierrapport over de wortel van beide sleutelbloemoorten. Het gaat grotendeels over ethanolische en waterige extracten.

**NOTA:** Voor voedingssupplementen op basis van de wortel van beide sleutelbloemoorten gelden geen restricties.

### Restricties [40]

- Niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van maag- of darmulcera.
- Niet tijdens zwangerschap.

- De monografie geeft posologieën vanaf 4 jaar.

### Therapeutische indicatie [40]

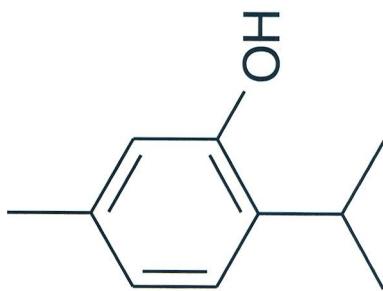
Traditioneel geneesmiddel gebruikt als expectorans in geval van hoest met verkoudheid.

## 2.4. *Thymus vulgaris* L.

16



*Thymus vulgaris* L. - Echte tijm



**NOTA:** De Commissie Kruidengeneesmiddelen van het FAGG laat gebruik van siropen op basis van tijmextract toe vanaf 2 jaar, naar analogie met o.a. acetyl cysteïne, bromhexine en carbocysteïne.

### Therapeutische indicatie [4]

Traditioneel geneesmiddel op basis van kruiden, gebruikt bij productieve hoest in geval van verkoudheden.

### Secundaire metabolieten

Er zijn minstens 6 chemotypes van *Thymus vulgaris*, met een verschillende samenstelling. Enkel tijm van het 'thymol' type, met overwegend thymol als fenolische component, komt overeen met het type beschreven in de Europese Farmacopee. Het gedroogde kruid bevat ongeveer 2,5% vloeistige olie.

Er zijn ook chemotypes arm aan fenolen, waarbij flavonoiden de samenstelling karakteriseren.

### Preklinische farmacologie [4]

- Spasmolytische werking *in vitro* op de trachea (rat, cavia) en ileum (cavia).
- Antibacteriële en antimycotische werking *in vitro*.
- Experimenten werden meestal uitgevoerd met vluchttijmolie in supra-thapeutische concentraties.

### Klinische studies [42-43]

#### Patiënten

Kinderen (vanaf 2 jaar) ( $n=153$ ) met acute bronchitis en volwassenen met hoest ( $n=60$ ).

#### Interventie

Open (kinderen) of vergelijkend met ambroxol (volwassenen).

### In de apotheek [4; 4]

Er bestaat een Europese monografie en evaluatierapport over tijmkruid. De in België geregistreerde geneesmiddelen bevatten ethanolische extracten van *Thymus vulgaris*. Het gaat over traditioneel gebruik.

**NOTA:** In voedingssupplementen gelden geen restricties voor gebruik van preparaten op basis van tijmkruid.

### Restricties [4]

Medisch advies is nodig bij klachten die langer duren dan één week en bij dyspnoe, purulent sputum en koorts. Aanwezigheid van fenolen brengt een theoretisch risico met zich mee bij zwangerschap en lactatie.

### Besprekking

*In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?*

Tijmextracten als monopreparaten werden beperkt klinisch bestudeerd bij zowel kinderen als volwassenen. De therapeutische indicatie steunt op traditionele toepassing bij infecties van de luchtwegen.

### Hoe zit het met het veilig gebruik van tijm?

*Thymus vulgaris* herba wordt in een monografie van de Europese Farmacopee beschreven. Dat vergemakkelijkt de identificatie en het onderzoek van de kwaliteit van grondstoffen.

Eeuwenlang gebruik van tijm heeft geen majeure problemen van veiligheid aan het licht gebracht.

### Wat meet de therapeutische doeltreffendheid?

Toepassing van tijm berust op traditie. Preklinisch en klinisch onderzoek draagt bij tot de plausibiliteit van de indicatie.

Na orale toediening van een enkele dosis tijmextract (overeenkomend met ongeveer 1 mg thymol) kon enkel thymol sulfaat worden gedetecteerd in humaan plasma, geen vrij thymol of glucuronide. Het sulfaat werd gedetecteerd na 20 minuten, met een  $T_{max}$  van ongeveer 2 uur. Thymol was detecteerbaar in plasma tot meer dan 38 uur. Renale eliminatie was volledig na 24 uur. Een eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 10 uur werd berekend [44].

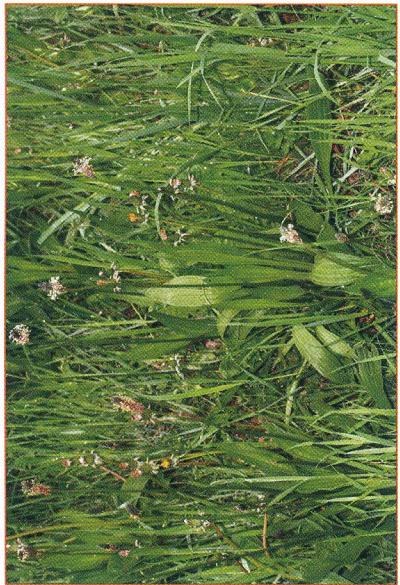
**Resultaten**  
Subjectieve verbetering van hoest als belangrijkste parameter.

**NOTA:** De combinatie *Primula* – *Thymus* is klinisch meer bestudeerd.

### Ongewenste effecten [4]

→ Gastro-intestinale last kan optreden.

## 2.5. Plantago lanceolata L.



### Secundaire metabolieten [4;5]

Iridoid glycosiden (aucubine en catalpol) vooral in vers geogste bladeren (tot 9%) en tannines (ongeveer 6,5%). De verzachtende eigenschappen worden vooral toegeschreven aan de slijmstoffen (2 tot 6,5%) die in extracten aangerijkt kunnen worden. Het gaat vooral over arabinogalactaan, glucomannanaan, rhhamnogalacturonan met een arabinogalactaan en een lineaire (1-6)-alfa-D-glucaan structuur.

### Praktische farmacologie [4;5]

Spasmolytisch op het ileum van de cavia. Antibacteriële, antivirale activiteit en immunostimulerende eigenschappen hebben eerder een kwalitatief karakter.

### Klinische studies [4;5]

Patiënten  
Aandoeningen van de luchtwegen.

### Interventie

- Open post-marketingstudies bij meer dan 500 patiënten [1 tot 88 jaar].
- Duur van de behandeling met weegbree siroop bedroeg 3 tot 14 dagen.

### Resultaten

- Zowel patiënten als behandelende artsen gaven een positieve appreciatie.
- In de EMA-monografie wordt de onderste leeftijds grens vastgelegd op 3 jaar.
  - In geval van dyspnoe of purulent sputum is medisch advies noodzakelijk.
  - Behandeling beperkt tot één week.
  - Onvoldoende gegevens over veilig gebruik tijdens zwangerschap en lactatie.

### Therapeutische indicatie [4;5]

Traditioneel gebruikt als verzachtend middel voor symptomatiche behandeling van mond- en keelirritatie gepaard gaande met hoest.

### Besprekking

#### In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?

Patiënten in klinische studies hebben infecties van de luchtwegen en vertonen een sterke variatie in leeftijd. De klinische cohorten zijn representatief, maar beperkt in aantal.

#### Hoe zit het met de veiligheid van smalle weegbree?

De karakteristieken van de bladeren van *Plantago lanceolata* worden beschreven in de Europese Farmacopee. Dat laat een verificatie toe van de grondstof.

De toepassing steunt op traditie. Er worden geen ernstige nevenwerkingen gemeld.

#### Wat met de therapeutische doeltreffendheid?

Er is onvoldoende gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek om de doeltreffendheid vast te stellen. De toepassing steunt op traditie.

## 2.6. *Althaea officinalis* L.



*Althaea officinalis* L. – Echte heemst

### Therapeutische indicatie [4,6]

Traditioneel gebruikt als verzachtend middel voor symptomatische behandeling van mond- en keelirritatie gepaard gaande met hoest.

### Inhoudsstoffen [4,6]

De hoofdbestanddelen (5 tot 12%) vormen een mucilago die bestaat uit colloïdale wateroplosbare polysacchariden.

### Preklinische farmacologie (polysacchariden) [4,6]

Bio-adhesieve effecten aan membranen (*in vitro* onderzoek). Onderdrukend effect op mechanische of door citroenzuur uitgelokte hoest (respectievelijk in katten en cavia's).

### Klinische studies [4,6]

#### Patiënten

- Zuigelingen en kinderen (vanaf 0 jaar) met irritatieve hoest.
- Volwassenen: dubbelblind, placebo-gecontroleerd ACE-inhibitoren.

#### Interventie

- Zuigelingen en kinderen: open studies; n > 800.
- Volwassenen: dubbelblind, placebo-gecontroleerd.

#### Resultaten

Positieve resultaten op hoest.

### Ongewenste effecten [4,6]

→ De EU-monografie maakt geen melding van nevenwerkingen.

**NOTA:** De hele plant mag zonder restrictie gebruikt worden in voedingssupplementen.

### Restricties [4,6]

- In de EMA-monografie wordt de onderste leeftijds grens vastgelegd op 3 jaar.
- In geval van dyspnoe of purulent sputum is medisch advies noodzakelijk.
- Afhankelijk van het preparaat is de behandeling beperkt tot één of twee weken.
- Er wordt gewaarschuwd voor vertraagde opname van gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen. Samenstellingen met heemst worden best niet ingenomen ½ tot 1 uur vóór de inname van andere geneesmiddelen.

### Bespreking

#### In hoeverre komen de bestudeerde patiënten overeen met deze in de apotheek?

De pediatrische populatie is sterk vertegenwoordigd. Volwassen patiënten zijn niet representatief voor de populatie met hoest en verkoudheid.

#### Hoe zit het met de veiligheid van echte heemst?

De karakteristieken van de wortel van *Althaea officinalis* worden beschreven in de Europees Farmacopee. Dat laat een verificatie toe van de grondstof.

De toepassing steunt op traditie. Er worden geen ernstige nevenwerkingen gemeld.

### Wat met de therapeutische doeltreffendheid?

Er is voldoende gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek om de doeltreffendheid vast te stellen. Er zijn voldoende zuigelingen en kinderen bestudeerd, maar wel in open studies.




## 2.7. *Sisymbrium officinale* (L.) Scop.

### Secundaire metabolieten

Glycosinolaten [kenmerkend voor species behorend tot de familie van de *Brassicaceae* of kruisbloemigen], meer bepaald glucoputranjivine. Ze dragen bij tot de karakteristieke smaak (cf. bladeren van de plant smaken naar radijzen).

**NOTA:** Aanwezigheid van polysacchariden (primaire metabolieten) geeft enige plausibiliteit aan de therapeutische indicatie.

### Preklinische farmacologie

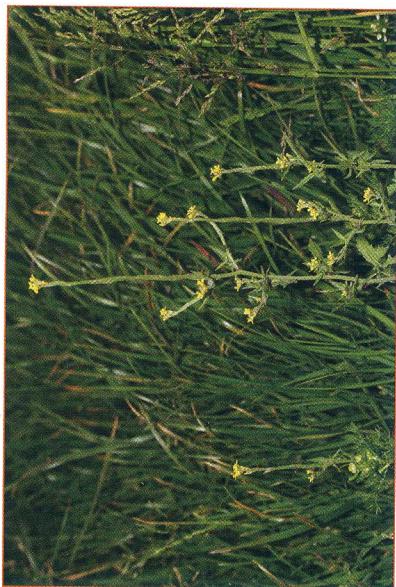
Geen specifieke activiteit die verwijst naar de klinische toepassing.

### Klinische studies

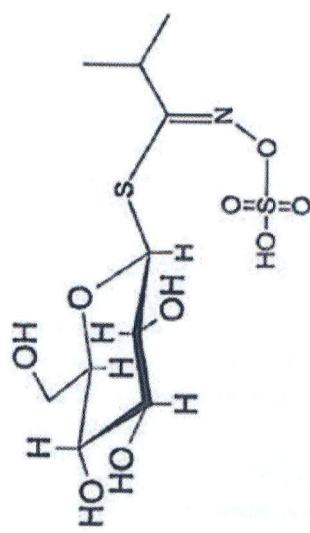
Geen klinische studies.

### Ongewenste effecten

→ Geen gemeld.



*Sisymbrium officinale* (L.) Scop. - Raket



### In de apotheek

Er bestaat een Europese monografie en evaluatierapport over de bovengrondse delen van *Sisymbrium officinale*. Van het kruid worden waterige extracten gemaakt.

**NOTA:** Gebruik van bovengrondse delen in voedingssupplementen is toegestaan.

### Restricties

Onderste leeftijds grens vastgesteld op 3 jaar.

**NOTA:** Bij voedingssupplementen geldt volgende restrictie: analyse moet aantonen dat de bereiding geen detecteerbare hoeveelheden cardioactieve steroidische glycosiden bevat.

### Therapeutische indicatie

Traditioneel geneesmiddel op basis van planten gebruikt bij symptomen die wijzen op irritatie van de keel, meer bepaald heesheid en droge hoest.

### Besprekking

Gebruik van waterige extracten van *Sisymbrium officinale* steunt op een meer dan 30-jarige traditie volgens de Europese Directieve 2004/24/EC. Bij gebrek aan preklinische en klinische evidence, kan de mogelijke verzachtende werking toegeschreven worden aan de aanwezigheid van polysacchariden.

Om voldoende aanvulling te verkrijgen van de stijmvermindende polysacchariden verdiennen waterige extracten de voorkeur. Extractie met water is tevens een garantie om geen cardenoliden mee te extraheren: een limiet van  $\leq 1 \text{ ppm}$  wordt gehanteerd in de monografie (cf. ook restricties voor de voedingssupplementen).

De Europese monografie raadt het gebruik af tijdens zwangerschap en lactatie.

### 3.Besluit

#### EBM en kwaliteit

Kruidengeneesmiddelen enkel evalueren op basis van EBM-gerelateerde klinische efficiëntie, is wetenschappelijk onvolledig. Naast doeltreffendheid zijn er immers nog de kwaliteit en de veiligheid. Kwaliteit is een aspect dat elke apotheker moet interesseren. We zijn het verplicht aan onze unieke fundamentele vorming. De apotheker is de enige verstrekker van zorgen die tijdens zijn studies in mindere of meerdere mate heeft mogen kennis maken met de eigenheid van medicinale planten. De hechte samenwerking tussen de Europese Farmacopeecommissie en het Europees Geneesmiddelenagentschap garandeert kwalitatief hoogstaande grondstoffen. Hierbij wordt de voorkeur gegeven aan planten uit onze eeuwenoude Europese traditie.

#### Primum non nocere

EBM enkel gericht op therapeutische doeltreffendheid kan leiden tot therapeutisch nihilisme waarbij

patiënten zich afkeren van de medisch-farmaceutische zorg. *Evidence of absence* is een belangrijk principe bij het wetenschappelijk evalueren van risico's. Wanneer patiënten op zoek gaan naar middelen om de hinder bij hoest te milderen, is het wenselijk dat ze veilige producten gebruiken in een professionele zorgomgeving. Als apothekers mogen wij patiënten begeleiden op een eerlijke manier. We zullen hen behoeden voor een overdreven verwachtingspatroon, zonder hen veilige middelen te onthouden, steeds met de vrijheid van patiënten voor ogen en rekening houdend met hun gebruik van andere medicatie en risicofactoren.

#### EBM en klinische doeltreffendheid

Wanneer én kwaliteit, én veiligheid gewaarborgd zijn, bedraagt de score al 2 op 3. Het derde punt halen is niet vanzelfsprekend bij hoest. Het is een uitdaging om een degelijke klinische studie op te zetten met hoest als primair eindpunt. Er is verdienstelijk werk verricht met klimop. Het is de enige plant die van EMA het label *well established use* kreeg. Alle andere planten vallen

onder *traditional use*. Voor de meeste van deze planten bestaan er klinische gegevens, zelfs met zuigelingen en jonge kinderen. Hopelijk helpen gegevens uit dit artikel om een verantwoorde zorgpraktijk te onderbouwen waarbij we ons hoeden voor over- maar ook voor onderwaardering.

### Bedanking

Foto's van de besproken planten komen deels uit de plantengids van KULAK: <http://www.kuleuven-kulak.be/bioweb/> met dank aan de KULeuven voor gebruik van de beelden.

Copyright KU Leuven

### Correspondentie

Prof. dr. Gert Laekeman  
Emeritus  
Farmaceutische Wetenschappen,  
KULeuven  
ON2 – Herestraat 49, 3000 Leuven  
gert.laekeman@kuleuven.be

### Referenties

- [1] Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. Drugs 1993; 46(1): 80–91.
- [2] Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Resp Res 2016; 3:e000137. doi:10.1136/bmjresp-2016-000137.
- [3] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD001831 DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- [4] Ziment I. What to expect from expectorants. JAMA 1976; 236: 193–4.
- [5] Reynolds JEF. Cough suppressants, expectorants and mucolytics. Martindale - The Extra Pharmacopoeia. 30<sup>th</sup> Edition. London: The Pharmaceutical Press, 1993: pp.741–53.
- [6] Kahn A, Hasaerts D, Blum D. Phenothiazine-induced sleep apneas in normal infants. Pediatrics 1985; 75: 844–847.
- [7] Church M, Makino S. Drugs for the treatment of allergic disease. In: Allergy (3rd edition). Church MK, Lichtenstein LM [Eds], Mosby Elsevier, London, 2006: pp. 407–428.
- [8] Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin. Exp. Allergy 2002; 32: 489–498.
- [9] Laekeman G, Simoens S, Buffels J, Gillard M, Robillard T, Benedetti MS, Watelet JB, Liekendael G, Ghys L, Church M. Continuous versus on-demand pharmacotherapy of allergic rhinitis: evidence and practice. Respir. Med. 2010; 104: 615–625.
- [10] Morice A, Abdul-Manap R. Drug treatments for coughs and colds. Prescriber 1998; 9 (17): 74–9.
- [11] Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD007094. DOI: 10.1002/14651858.CD007094.pub5.
- [12] Griffin CT, Danaher M, Elliott CT, D. Kennedy DG, Furey A. Detection of pyrrolizidine alkaloids in commercial honey using liquid chromatography–ion trap mass spectrometry. Food Chemistry 2013; 136: 1577–1583.
- [13] Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. Annals of medicine 2018 <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>.
- [14] Qu L, Zoua W, Wang YT, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU. Phytomedicine 2018; 42: 219–225.

- [15] Wiesner J. Assessment report on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, *aetheroleum*. European Medicines Agency 2014.
- [16] Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 29 augustus 1997 betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantenbereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 10.02.2017.
- [17] Grimm H. Antiobstruktive Wirksamkeit von Cineol bei Atemwegserkrankungen. Therapie Woche 1987, 37:4306-4311.
- [18] Dorow P. Welchen Einfluß hat Cineol auf die mukoziliare Clearance? Therapie Woche 1989, 39:2652-2654.
- [19] Habich G, Repges R. Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen - Cineol als Medikation sinnvoll und bewährt! Therapie Woche 1994, 44(6):356-365.
- [20] Wittmann M, Petro W, Kaspar P, Repges R, Dethlefsen U. Zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit Sekretolytika. Atemwegs- und Lungenkrankungen 1998, 24(2):67-74.
- [21] Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1,8-cineole (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. Respir Med 2003, 97:250-256
- [22] Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute non-purulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind randomised, placebo-controlled trial. Laryngoscope 2004, 114:738-742.
- [23] Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008, 265:1355-1359.
- [24] Worth H, Schacher C, Dethlefsen U. Concomitant therapy with cineole (eucalyptol) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. Respir Res 2009, 10:69-75.
- [25] Jori A, Briatico G. Effect of eucalyptol on microsomal enzyme activity of foetal and newborn rats. Biochem Pharmacol 1973, 22: 543-544.
- [26] Burrow A, Eccles R, Jones AS. The effects of camphor, Eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. Acta Otolaryngol 1983, 96:157-161.
- [27] Stimpfl T, Našel B, Našel Ch, Binder R, Vycudilík W, Buchbauer G. Concentration of 1,8-cineole in human blood during prolonged inhalation. Chem Senses 1995, 20:349-350.
- [28] Jäger W, Nasel B, Nasel C, Binder R, Stimpfl T, Vycudilík W, Buchbauer G. Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineole in human during inhalation. Chem Senses 1996, 21:477-480.
- [29] Kohlert C, Van Rensen I, März R, Schindler G, Graefe EU, Veit M. Bioavailability and pharmacokinetics of natural volatile terpenes in animals and humans. Planta Med 2000, 66:495-505.
- [30] Wiesner J. Assessment report on *Hedera helix* L., folium. European Medicines Agency 2015.
- [31] Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kaster HG. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1993, 69(3): 61-66.
- [32] Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1997, 23(5): 291-294.
- [33] Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Sekretolyse und Bronchospasmolyse. TW Pädiatrie 1997, 10(3): 153-157.
- [34] Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. Münchener Medizinische Wochenschrift 1998, 140(3): 26-30.
- [35] Gulyas A. Efeublätter-Extrakt zeigt bei Kindern mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen vergleichbare Effekte wie Acetylcystein. 1999, Available at: [www.phytotherapie-komitee.de](http://www.phytotherapie-komitee.de).
- [36] Unkauf M, Friedrich M. Bronchitis bei Kindern - Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. Der Bayrische Internist 2000, 4: 1-4.
- [37] Cwientzek U, Ottlinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. Phytomedicine 2011, 18: 1105-1109.
- [38] Knutson D, Braun C Diagnosis and management of acute bronchitis. Am Fam Physician 2002; 65:2039-44.
- [39] Hueston WJ, Mainous AG. Acute bronchitis. Am Fam Physician 1998; 57:1270-6,1281-2.
- [40] Länger R. Assessment report on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill, radix. European Medicines Agency 2012.
- [41] Länger R. Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., herba. European Medicines Agency 2013.
- [42] Knols G, Stal PC, van Ree JW. Produktieve hoest: tijm of broomhexine? Een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek. Huisarts en Wetenschap 1994, 37: 392-394.
- [43] Koch U. Thymiankrautextrakt: Studie überprüft klinische Effizienz empfohlener Kinderdosierungen. Natura Med 2003, 18: 22-25.
- [44] Kohlert C, Schindler G, März RW, Abel G, Brinkhaus B, Derendorf H, Gräfe EU, Veit M. Systematic availability and pharmacokinetics of thymol in humans. J Clin Pharmacol 2002, 42: 731-737
- [45] Knöss W, Wiesner J. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. European Medicines Agency 2011.
- [46] Heroutová M. Assessment report on *Althaea officinalis* L. European Medicines Agency 2016.
- [47] Biró-Sándor Z. Assessment report on *Sisymbrium officinale* (L.) Scop., herba. European Medicines Agency 2014.