

# Ashwagandha, onterecht op de lijst met verboden planten

## Een pleidooi van het Herboristengilde

18-03-2025

### ➤ Inleiding

Sinds 2004 worden er gevallen van leverintoxicatie (in verschillende vormen) gemeld na gebruik van fytotherapeutische extracties/producten met daarin Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal). De leverintoxicatie is meestal cholestatisch van aard, met symptomen van ernstige geelzucht en jeuk. Na het stoppen met het *Withania somnifera*-supplement en enige medicatie is er normalisatie van de levertestresultaten binnen 1-5 maanden.

Ook zijn er gevallen van hyperthyreoïdie bekend na het gebruik van *Withania somnifera* en wordt de plant inmiddels in een Deense studie omschreven als een abortifacient.

*Withania somnifera* is echter eveneens een wereldwijd veel gebruikt geneeskruid met een brede werking en wordt ook in Nederland veel verkocht.

In hoeverre zijn de zorgen over het gebruik van *Withania somnifera* als medicinale plant terecht en zijn deze zorgen redenen om het kruid in Nederland te plaatsen op de lijst van “verboden planten en schimmels”? In dit pleidooi wordt een overzicht gegeven van de relevante gegevens over de plant, waaronder de traditionele en wetenschappelijk onderbouwde medicinale toepassingen van *Withania somnifera*, gevolgd door een veiligheidsassessment. Hieruit voortvloeiend doen wij aanbevelingen aan het ministerie van VWS voor verantwoorde wetgeving omtrent dit geneeskruid die recht doet aan haar nut voor de samenleving.

## De plant en haar toepassingen

### ➤ De plant

**Familie:** *Solanaceae*

*Withania somnifera* is een vaste plant en lid van de Nachtschadefamilie (*Solanaceae*). Een individuele plant kan ongeveer 75 cm hoog worden. De ovale blaadjes zijn dofgroen en 10-12 cm lang. De bloemen zijn klein en groen en hebben de typische klokvormige Nachtschadevorm. De rijpe vruchten zijn oranje besjes, van ongeveer 0,75 cm diameter.

Het oorsprongsgebied van *Withania somnifera* is te vinden in India, Nepal, het Midden-Oosten en delen van Afrika.

*Withania somnifera* is een belangrijk botanisch geneesmiddel en kent een langdurig gebruik binnen traditionele geneessystemen als Ayurveda en Unani.

Medicinaal wordt doorgaans de wortel van de plant gebruikt.

De plant geldt als adaptogeen, dit wil zeggen dat extracties van de plant, diverse lichaamsfuncties- en weefsels ondersteunen die onder fysieke en mentale stress staan. Dit betekent dat *Withania somnifera* voor een grote reeks aan aandoeningen en symptomen wordt voorgeschreven en gebruikt.

Wereldwijd is *Withania somnifera* een van de meest gebruikte botanische geneesmiddelen en de teelt en verwerking zijn commercieel interessant.

*Withania somnifera* wordt internationaal beschreven in verschillende farmacopees en gezaghebbende compendiums, zoals de Ayurvedische Farmacopee van India (API), Indiase Farmacopee (IP), Britse Farmacopee (BP), Farmacopee van de Verenigde Staten, Amerikaanse Kruidenfarmacopee (AHP), Farmacopee van de Volksrepubliek China en de monografieën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

➤ **Actieve stoffen in *Withania somnifera***

- **Steroidale lactone triterpenoïden:** withanoliden met o.a. withaferine A, withanoliden A-Y, withanon, witadomniferine A en witasomniferolen A-C.
- **Alkaloïden:** witanine, somniferine, somnine, tropine, cuscohygrine, anahygrine, somniferine, pseudowitanine, pseudotropine, kuskohigrine, isopeletierine en anaferine
- **Flavonoïden:** waaronder 3-O-rutinoside, 6,8-dihydroxycemferol, quercetine en het glycoside derivaat 3-O-rutinoside-7-O-glucoside.
- **Witanolidglycosiden:** sitoindoside IX en sitoindoside X.
- **Steroïde saponinen:** sitoindoside VII en VIII.
- **Coumarinen:** scopoletine
- **Sterolen**
- **Fenole zuren:** o.a. chlorogeenzuur, ferulaatdoconasil-DF (derivaat ferulazuur)
- **Harsen**
- **Lipiden**
- **Koolhydraten** (John, 2014), (Dutta & al, 2019)

➤ **Gebruik binnen Ayurveda en in de Indiase volksgeneeskunde**

Het medische gebruik van *Withania somnifera* wordt voor het eerst beschreven in de *Charaka samhita* (1000 v.Chr.) en in de *Sushruta samhita* (1000 v.Chr.) en ook opgenomen in de *Bhela samhita* (1000 v.Chr.), de *Ashtanga hridaya* (600 n.Chr.), de *Vrindamadhava* (900 n.Chr.), de *Chakradatta* (1100 n.Chr.), de *Bhavaprakasha* (1600 v.Chr.) en in de *Nighantus* (specifieke collecties), belangrijke Vedische medische literatuur.

In de Ayurveda wordt *Withania somnifera* gezien als een “*Rasayana*” (verjongend medicijn) en wordt het al eeuwenlang gebruikt. Het wordt aanbevolen om “*balavardhan*” (kracht) en “*mamsavardhan*” (spiergroei) te bevorderen. De wortel wordt ingezet als afrodisiacum en sedativum en geldt als levensverlengend medicijn. *Withania somnifera* wordt ook gebruikt als algemeen energiegevend tonicum en als “*Medharasayana*” (middelen die de cognitie verhogen) en bij geriatrische patiënten. (Mir & al, 2012)

Indicaties voor *Withania somnifera* binnen de Ayurveda zijn o.a. chronische vermoeidheid, algehele zwakte, gewrichtsproblemen, verlies van tanden, dorst, impotentie, vroegtijdig verouderen, uitputting en spierzwakte. (Mir & al, 2012)

Traditioneel gebruik van de plant omvat toepassingen om het uithoudingsvermogen, fysieke kracht en de gezondheid in het algemeen te bevorderen, en de vorming van vitale vloeistoffen te stimuleren, zoals bloed, lymfevocht en sperma. (Umadevi & al, 2012)



In de volksgeneeskunde van India worden de bladeren soms gebruikt als anthelminthicum en als infuus bij koorts. Gekneusde bladeren en bessen worden topisch toegepast op zwellingen en opgezette klieren, fistels en zweren. (Umadevi & al, 2012)

➤ **Wetenschappelijke studies**

*Withania somnifera* is een uitgebreid onderzocht geneeskruid en vertoont zeer diverse farmaceutische effecten.

**Neurodegeneratieve aandoeningen**

Meerdere studies wijzen op aanzienlijke neuroprotectieve en anti-neurodegeneratieve effecten van *Withania somnifera* en geïsoleerde stoffen uit de plant.

Een aantal studies geven aan dat *Withania somnifera* activiteiten vertoont die van nut kunnen zijn bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

In vitro en in vivo onderzoek liet zien dat toediening van *Withania somnifera*:

- de toxische effecten van  $\beta$ -amyloïde neutraliseert, een implicatie bij neurocognitieve stoornissen tijdens HIV-infectie. (Kurapati & al, 2013)
- Leidde tot significante verbeteringen in de cognitieve functie van ratten leidde als gevolg van de remming van amyloïde  $\beta$ -42, en vermindering van pro-inflammatoire cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 en MCP-1, stikstofmonoxide en lipideperoxidatie en zorgde voor een afname van de activiteit van  $\beta$  en  $\gamma$ -secretase, enzymen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van onoplosbare neurotoxische aggregaten van  $\beta$ -amyloïde. (Pandey & al, 2018)
- In transgene muizen die gedurende 30 dagen een halfgezuiverd extract van de *Withania somnifera*-wortel kregen, dat voornamelijk withanoliden bevatte, de negatieve effecten van de ziekte van Alzheimer compenseerde door het aantal van het LDL-receptor-gerelateerde eiwit LRP1 (lipoproteïne-gerelateerd eiwit 1 met lage dichtheid) in de lever te verhogen. (Sehgal & al, 2012)
- In muizen de gedragsstoornissen bij de ziekte van Alzheimer omkeerde. (Zlokovic & al, 2010)

Withaferine A:

- vermindert in vitro de aggregatie van  $\beta$ -amyloïde en remt de accumulatie van  $\tau$ -eiwitten. De stof remt oxidatieve en pro-inflammatoire stoffen en reguleert heat shock-eiwitten (HSP's), waarvan de expressie toeneemt wanneer cellen worden blootgesteld aan stressoren.
- remt in vitro de productie van amyloïde  $\beta$  aanzienlijk, maar ook de genexpressie van neuro-inflammatoire moleculen die verband houden met NF-KB. (Atluri & al, 2020), (Das & al, 2021)

Withanolide A

- is in staat om de bloed-hersenbarrière (BBB) te penetreren.
- zorgde in ratten voor een significante vermindering van geïnduceerd herseninfarct in muizen, naast een verbetering van de biochemische parameters en een vermindering van buitensporig hoge niveaus van neurotransmitters, die waren veroorzaakt door eerdere ischemie. (Mukherjee & al, 2020)
- withanolide A, withanolide B, witanoside IV en witanoside V interageren met de hydrofobe kern van  $\beta$ -amyloïde 1-42 in de vorm van een oligomeer, wat verdere interactie met monomeren voorkomt en aggregatie vermindert (Dubey & al, 2021), (Kuboyama & al, 2006)



Ook bij de behandeling van de ziekte van Parkinson lijkt *Withania somnifera* enige effecten te vertonen.

In ratten met geïnduceerde Parkinson zorgde een preventief toegediende dosis *Withania somnifera*-extract gedurende drie weken van 100, 200 en 300 mg/kg lichaamsgewicht, dat dit significant lipoperoxidatie verminderde, de glutathionconcentratie verhoogde, glutathion S-transferase, glutathionreductase, glutathionperoxidase, superoxidedismutase en catalase-activiteiten, catecholamines en dopamine D2-receptorbinding verhoogde en de expressie van tyrosinehydroxylase verbeterde. (Ahmad & al, 2005)

Er is waargenomen dat orale toediening van *Withania somnifera*-extract (100 mg/kg, i.p.) aan muizen de niveaus van dopamine (DA), 3,4-dihydroxyfenylazijnzuur (DOPAC) en homovanillinezuur (HVA) verhoogt en ook de niveaus van lipoperoxidatiemarkers in het striatum van de muizen normaliseert. (Raja Sankar & al, 2009)

Een andere ernstige neurodegeneratieve aandoening waar *Withania somnifera* effecten op lijkt te vertonen is de ziekte van Huntington.

In een diermodel werden de symptomen van de ziekte van Huntington kunstmatig opgewekt door 3-NP intraperitoneaal toe te passen. Er werd waargenomen dat de chronische toediening van *Withania somnifera*-extract een gunstig effect had op biochemische parameters en motorische functie vanwege de antioxidante eigenschappen van de plant. Er was een afname van lipoperoxidatie, een afname van de niveaus van lactaat en nitraatdehydrogenase, een toename van de niveaus van superoxide dismutase en catalase, en een deblokkering van het mitochondriale complex en dus een herstel van de ATP-synthese. Factoren van belang bij de ziekte van Huntington. Het effect was dosisafhankelijk: 100 mg/kg en 200 mg/kg. (Kumar & Kumar, 2009)

In een ander onderzoek bij muizen werd het gunstige effect van withaferine A, geïsoleerd uit *Withania somnifera* aangetoond. Het onvermogen van cellen om proteostase te behouden is een teken van veroudering en een kenmerk van veel neurodegeneratieve ziekten, waaronder de ziekte van Huntington. In dit muismodel verbeterde withaferine A de verminderde proteostase door de hiteschokrespons te activeren en de ziekteprogressie te vertragen. De muizen met de ziekte van Huntington die werden behandeld met withaferine A leefden significant langer en herstel van gedrags- en motorische stoornissen werd ook waargenomen, waaronder een vermindering van het lichaamsgewicht. Biochemische studies bevestigden de activering van hiteschok, de vermindering van mutante huntingtine-aggregaten en de verbetering van de striatale functie in de hersenen bij muizen. Bovendien verminderde withaferine A de ontstekingsprocessen aanzienlijk, zoals opgemerkt door verminderde microglia-activiteit. (Joshi & al, 2021), (Fakhri & al, 2022)

### **Psychiatrische aandoeningen**

*Withania somnifera*-wortelextract kan een nuttige aanvulling zijn op SSRI's bij de behandeling van patiënten met een obsessief-compulsieve stoornis. (Jahanbakhsh & al, 2016)

Er is een onderzoek uitgevoerd bij muizen die gedragsymptomen vertoonden die vergelijkbaar zijn met die van OCS. In dit diermodel kregen muizen een methanolextract van *Withania somnifera* (doses: 10, 25, 50, 100 mg/kg) en een waterextract van *Withania somnifera* toegediend. Er werd waargenomen dat de toediening van beide extracten de gedragsstoornissen bij de muizen aanzienlijk verbeterde, zonder de motorische activiteit te beïnvloeden. De verkregen resultaten waren



vergelijkbaar met die van de standaardbehandelingen: fluoxetine, ritanserin en parachloorfenylalanine. (Kaurav & al, 2012)

Het effect van *Withania somnifera* bij het Alcohol Ontwenningssyndroom (AWS) bij ratten werd bestudeerd. Er werd waargenomen dat de orale toediening van *Withania somnifera* de ontwenningangst als gevolg van chronisch alcoholgebruik verlichtte, wat wijst op een beschermend effect van de plant bij de behandeling van ontwenningreacties van alcohol. (Gupta & Rana, 2000)

*Withania somnifera* heeft gunstige effecten op het beheersen van gedragsveranderingen, angst en toevallen bij alcoholontwenningverschijnselen bij ratten, en het verbetert de locomotorische activiteit. (Haque & al, 2021)

In een klinische studie werd aangetoond dat de toediening van *Withania somnifera*-wortelextract aan patiënten gedurende 10 weken (300 mg van het extract werd tweemaal daags toegediend) de kwaliteit van de slaap aanzienlijk verbeterde en het ook gemakkelijker en sneller maakte om in slaap te vallen. (Nayak & al, 2015)

Er zijn ook onderzoeken uitgevoerd bij oudere mensen van 65-80 jaar om de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid van *Withania somnifera*-wortelextract te beoordelen. Significante verbeteringen in slaapkwaliteit, mentale alertheid bij het ontwaken en algemeen welzijn werden waargenomen. De geteste behandeling bleek veilig en effectief te zijn en de deelnemers vertoonden een goede tolerantie. (Kelgane & al, 2020)

Een andere studie werd ook uitgevoerd om de effectiviteit te bepalen van de verschillende verbindingen die aanwezig zijn in *Withania somnifera* voor de behandeling van slapeloosheid. Het bleek dat bij muizen een alcoholisch extract met een hoog gehalte aan actieve withanoliden niet effectief was. Daarom werd een waterig extract met triethyleenglycol als hoofdbestanddeel onderzocht. Het bleek dat dit extract een significante inductie van NREM-slaap (Non-Rapid Eye Movement) veroorzaakte. In de handel verkrijgbare triethyleenglycol werkte op dezelfde manier, hoewel dosisafhankelijk (bij muizen werd 10-30 mg/dier toegediend). (Kaushik & al, 2017)

Een groep gezonde personen die symptomen van slapeloosheid vertoonden, kreeg gedurende 6 weken eenmaal daags 120 mg gestandaardiseerd *Withania somnifera*-extract (Shoden®) toegediend. Er werd waargenomen dat bij 72% van de proefpersonen de slaapkwaliteit verbeterde, vergeleken met 29% in de placebogroep. In de behandelingsgroep was er een significante verbetering in SE-slaapefficiëntie, slaapduur en totale slaaptijd. Er werden ook significante verbeteringen op fysiek, psychologisch en milieugebied opgemerkt. In de loop van het onderzoek werden geen behandelings-gerelateerde bijwerkingen gemeld. (Deshpande & al, 2020)

Er zijn eveneens studies verricht naar de werkzaamheid van *Withania somnifera* in de context van de behandeling van slaaptkort.

Er is een onderzoek uitgevoerd bij volwassen mannetjesratten waarbij de dieren een week lang slaaptkort hadden. Indicatoren van oxidatieve stress werden gemeten door middel van spectrofotometrie, terwijl serotonine- en dopaminespiegels werden gemeten door ELISA. Een verlaging van de antioxidant-enzymspiegels werd waargenomen in de groep ratten met slaaptkort. Een significante vermindering van de niveaus van vrije radicalen en lipideperoxidatie en een toename van de niveaus van antioxidante enzymen werden waargenomen in de groep die werd behandeld met



*Withania somnifera*-wortelextract. De niveaus van dopamine en serotonine namen ook toe in vergelijking met de onbehandelde controlegroep. (Suganya & al, 2020)

De bevindingen van Baker et al. suggereren dat *Withania somnifera* een positieve invloed kan hebben op stress, slaapkwaliteit, energieniveaus en mentale helderheid voor studenten. De studie gebruikte kwalitatieve analyse om de waargenomen impact van *Withania somnifera* op deze factoren te beoordelen, en de resultaten gaven aan dat deelnemers die *Withania somnifera* gebruikten verbeteringen op deze gebieden rapporteerden in vergelijking met degenen die een placebo namen. (Baker & al, 2022)

O'Connor et al. voerden een dubbelblinde gerandomiseerde controlestudie uit die de impact van *Withania somnifera* op stress, slaapkwaliteit en hunkeren naar voedsel bij studenten onderzocht met behulp van kwantitatieve analyse. Uit de studie bleek dat *Withania somnifera* een significante positieve invloed had op het verminderen van stress en het verbeteren van de slaapkwaliteit, maar geen significant effect had op het hunkeren naar voedsel. (Baker & al, 2022)

Eén studie werd uitgevoerd bij een groep patiënten met de diagnose gegeneraliseerde angststoornis (GAS). Deelnemers werden behandeld met SSRI's- selectieve serotonineheropnameremmers- en namen ook zes weken lang dagelijks een capsule *Withania somnifera*-extract. Na het experiment werd geconcludeerd dat *Withania somnifera*-extract mogelijk SSRI-therapie zou kunnen ondersteunen bij patiënten met de diagnose GAS-syndroom. (Fuladi & al, 2021)

Er werd ook opgemerkt dat *Withania somnifera*-suppletie HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) statistisch en significant verminderde en in iets mindere mate DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale). Een verlaging van de cortisol- en DHEA-S-spiegels in de ochtend werd ook waargenomen. Bij mannen was er een toename van de testosteronspiegels. Bij vrouwen veranderden de testosteronniveaus niet. Er werd een significante vermindering van de PSS-scores (waargenomen stressschaal) waargenomen. (Lopresti & al, 2019), (Salve & al, 2019), (Pratte & al, 2014)

De anxiolytische effecten van *Withania somnifera* kunnen te wijten zijn aan verschillende mechanismen. Ten eerste kan *Withania somnifera* de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as verminderen. Als reactie op een stressstimulus veroorzaakt de HPA-as indirect een toename van zowel de cortisol- als de DHEA-concentraties. DHEA (dehydro-epiandrosteron) is een steroïde hormoon dat samen met melatonine en groeihormoon wordt gerekend tot de zogenaamde 'hormonen van de jeugd', omdat hun afscheiding aanzienlijk afneemt met de leeftijd. (Karasek, 2005)

Verhoogde DHEA-secretie is waargenomen bij volwassenen onder acute stress en bij personen die traumatische gebeurtenissen hebben meegemaakt. Hogere DHEA-niveaus worden ook in verband gebracht met het roken van sigaretten en alcoholgebruik bij mannen van middelbare leeftijd.

De anxiolytische effecten van *Withania somnifera* worden ook in verband gebracht met de ontstekingsremmende en antioxiderende effecten. Onder omstandigheden van stress, depressie en angst worden ontstekings- en oxidatieve processen verhoogd. *Withania somnifera* remt de bovengenoemde processen door gelijktijdig op verschillende mechanismen in te werken. Hoewel ze afzonderlijk worden besproken, ligt de potentie van *Withania somnifera* in de interactie tussen hen en is het verantwoordelijk voor het verbeteren van de stemming bij mensen met een depressie. (Lopresti & al, 2019)