

Centella asiatica: cosmetisch ingrediënt of kruidengeneesmiddel?

TEDJE VAN ASSELDONK | Het bescheiden waterplantje *Centella asiatica* (L.) Urb., beter bekend als Gotu Kola, wordt in Nederland ook wel Aziatische waternavel genoemd (fig. 1). Het is een meerjarige moerasplant uit de schermbloemenfamilie die in tropische gebieden voorkomt. In tegenstelling tot wat gebruikelijk is bij veel andere schermbloemen zoals venkel, anijs en koriander, worden geen aromatische zaden toegepast. De bladeren worden in de keuken gebruikt; het blad of de hele plant wordt medicinaal gebruikt, vooral in wondzalven. Veel onderzoek is gedaan met extracten die puur uit de saponinenfractie bestaan. Deze zijn echter volgens het EMA-HMPC* geen kruidengeneesmiddelen meer.

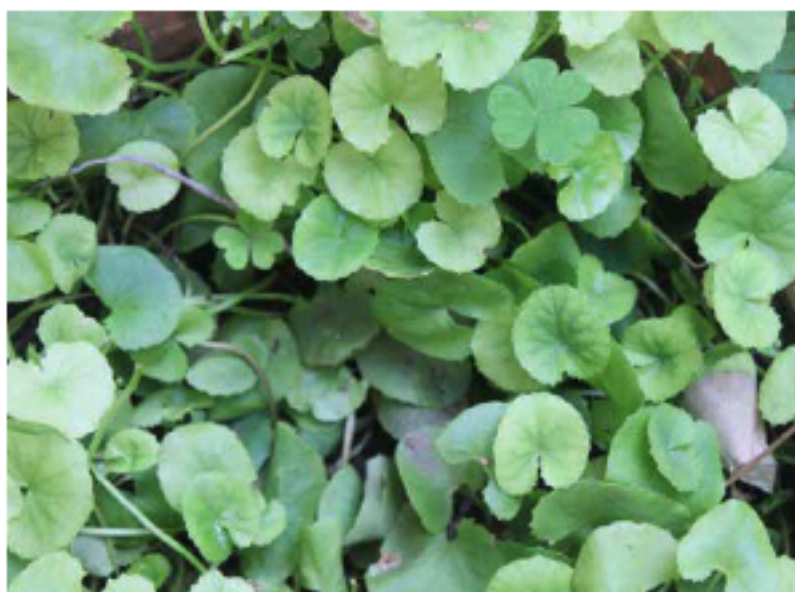
EEN LANGE HISTORIE

Gotu Kola wordt in Oost-Azië al drieduizend jaar toegepast bij vrijwel alle huid-aandoeningen, van psoriasis tot jeugdpuistjes. Daarnaast gold en geldt het kruid ook voor inwendig gebruik als een panacee, onder meer bij astma, bronchitis, geheugenverlies, angst, maagzweren en stress. Het wordt tevens in veel landen als groente gegeten. In de zeventiende eeuw werd in de Nederlandse koloniën de verkoop van het kruid voor medicinaal gebruik opgetekend en in de negentiende eeuw werd het opgenomen in de Indiase farmacopee. Vanaf 1884 staat het kruid beschreven in de Franse farmacopee en het werd ook in het Duitse *Homöopathisches Arzneibuch* (1898) opgenomen. Rationeel en algemeen bekend werd in de twintigste eeuw het gebruik ter bevordering van de wondgenezing en de toepassing tegen striae, chronische veneuze insufficiëntie (CVI) en spataderen (5).

Deze plant zou potentieel een interessante en gemakkelijke (bij)teelt voor Nederlandse kastelers kunnen zijn, bijvoorbeeld in watertanks of -goten in verwarmde kassen (6).

INDICATIE EN DOSERING

Inwendig:
ESCOMP geeft enkel CVI en spataderen als indicatie voor inwendig gebruik (3). De WHO noemt ook stressgeïnduceerde maagdarmzweren als een indicatie die wordt ondersteund door klinische studies. De dosering voor inwendig gebruik van het kruid is 1-2 g/dag. Dat wil zeggen 3 x daags 0,33-0,68 g gedroogd kruid als



AFBEELDING 1 | Aziatische waternavel (*Centella asiatica*). Foto wikt CC: Libittha Lily

aftreksel of vergelijkbaar (2) of aftreksel van 0,6 g maximaal 4 x daags (3).

Uitwendig:

De indicatie wondgenezing wordt ondersteund door de WHO en de ESCOP-monografie (2,3). Voor uitwendig gebruik worden doorgaans zalven met 1% asiaticosiden gebruikt (zie kader). Deze geïsoleerde inhoudsstoffen worden verwerkt in een zalf, net zoals dat gebeurt met allantoin (uit smeerwortel) en bisabolol (uit kamille).

ONDERZOEK IN VITRO EN IN VIVO

Gotu Kola is een van de meest onderzochte Aziatische planten. Het kruid heeft *in vitro* effecten laten zien in relatie tot sedatieve, analgetische, antidepressieve, antibiotische, antivirale, cytotoxische en immuun-

modulerende werking, aldus Brinkhaus (5), die hierbij ook Nederlands onderzoek betrok van het toenmalige team van professor Labadie. Extracten van het kruid en vooral die van de wortels vertonen zeer hoge antioxidatieve waarden (4).

Bij *in vivo*-onderzoeken zijn veel diermodellen voor stressgeïnduceerde maagdarmzweren en uiteraard wondgenezing bij ratten ingezet. Deze studies zijn vrijwel allemaal gedaan met TECA (zie kader). Zo is bij brandwonden vastgesteld dat asiaticoside de productie van diverse cytokinen in de omgeving van de wond beïnvloedt. Onder meer de productie van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en de collageensynthese stijgen (7).

* De EMA (European Medicines Agency), voorheen EMEA, is de Europese geneesmiddelen autoriteit; het HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) is de EMA-commissie die verantwoordelijk is voor het verzamelen en beoordelen van de gegevens over geneesmiddelen.

Asiaticoside, saponinenfractie en TECA

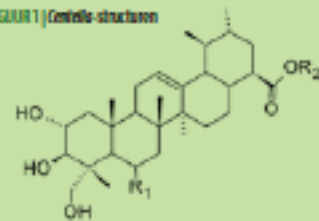
C. asiatica bevat circa 0,1% vluchtige olie en daarnaast ook flavonoiden en sesquiterpenen, maar de werkzaamheid van de plant wordt vooral toegeschreven aan de inhoudstoffen asiaticoside en madecassoside. Dit zijn saponineglycosiden van asiatic-, respectievelijk madecassictriterpeenzuur (pentacyclische triterpenen, fig. 1). Deze saponinen kunnen 1 tot 8% van het drooggewicht van Gotu Kola uitmaken [1]; de kwaliteitseis voor preparaten is minimaal 2% [2] of 6% [3]. In 1938 werd in Frankrijk voor het eerst de saponinenfractie geïsoleerd en vanaf 1941 werden droogextracten hiervan in Europa verkocht. Het meeste farmacologisch onderzoek is gedaan aan TECA (Titra-

ted *C. asiatica* Extract), dat ook als asiaticoside of Madecassol® wordt verkocht en dat veel in cosmetica wordt gebruikt. Er zijn ook andere handelsbenamingen en afkortingen in gebruik voor sterk gezuiverde extracten zoals TTFCA, TTF, CATTF, TFGK en ETCA. Al deze producten bestaan voor 100% uit één, twee of drie verbindingen uit figuur 1 [4].

De saponinenfractie van *Centella asiatica* bestaat uit verschillende triterpenen en hun glycosiden. De exacte stofnaam hangt af van de invulling van de plaatsen R1 en R2 aan de basisstructuur (de glycosiden hebben sulfoxen op de R2-plaats).

Bron: Chromatographia (1986) 29:377-38.

FIGUUR 1 | Centello-structuren



Substantie	R1	R2
Asiaticoside	H	-CHO
Madecassoside	OH	-CHO
Asiatin	H	H
Madecassin	OH	H

In India en in Iran zijn succesvol zogenaamde doolhoftesten met muizen gedaan (met een tot poeder ingedampt totaalextract) in verband met een eventuele toepassing bij de ziekte van Alzheimer [3,8].

Met het totaalextract (een Ayurvedisch preparaat) werd een oriënterende placebo-gecontroleerde humane studie gedaan. De zogenaamde akoestische schrikrespons werd hier als maat voor angstreductie gebruikt. Voordat tijdens het experiment onverwachts een hard geluid werd afgespeeld, werd een glas met een oplossing van gedroogd, gemalen kruid (12 g) gegeven. Op zowel 30 als 60 minuten na toediening was de schrikrespons op het geluid minder heftig. Of dit klinische betekenis heeft is nog onbekend [4].

Een dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studie (RCT) met 28 vrijwilligers die twee maanden een totaalextract slikten (250, 500 of 750 g) liet bij gebruik van de hoogste dosis verbetering zien van het werkgeheugen en de stemming (gemeten met respectievelijk computertesten en een visueel analoge schaal) na 1 en 2 maanden behandeling [4].

KLINISCHE STUDIES

Vrijwel alle klinische studies voor inwendig gebruik betreffen CVL. Zes RCT's gaven een positieve uitkomst zonder noemenswaardige bijwerkingen. Al deze studies zijn gedaan met de geïsoleerde saponinen [3,4]. Een klinische studie naar uitwendig gebruik van het totaalextract (1:5, water-

basis) bij zeven psoriasispatiënten gaf een enorme verbetering te zien. Deze studie was echter klein en zonder controlegroep [4].

TOEPASSINGEN IN DE COSMETICA

In de EU-database CosIng zijn asiaticoside en madecassoside als cosmetica-ingrediënten opgenomen. De functie van asiaticoside is huidverzorging, antioxidant en parfumering; madecassoside heeft alleen de eerste twee functies. *C. asiatica* wordt in 17 ingrediënten vermeld. Het gaat om extracten van verschillende plantdelen, al dan niet uit weefselkweek (celcultuur) gewonnen. Daarnaast zijn er twee gefermenteerde varianten (met *Aspergillus* en met *Lactobacillus*) en twee met een zevental andere kruiden gecombineerde extracten. De functies worden heel verschillend omschreven: het hydrolaaat (water) en het callusmedia-extract worden bijvoorbeeld alleen als huidverzorgend omschreven, terwijl het met *Aspergillus* gefermenteerde extract daarnaast ook verzachtend, huidbeschermend en antioxidantief wordt genoemd. Het callus-celcultuurextract wordt als antibiotisch, antioxidantief, vochtregulerend, haarverzorgend en huidbeschermend beschreven [9].

In de cosmeticawereld zijn de ingrediënten geliefd in producten voor de behandeling van cellulitis, striae en door zonlicht veroorzaakte huid. Voor het werkingsmechanisme wordt gekeken naar de studies uit het onderzoek naar wondgenezing: het stimuleren van de proliferatie van fibroblas-

ten, de toegenomen fibronectine- en collageensynthese en verbeterde elasticiteit van de (nieuwgevormde) huid. Daarnaast is er nog de ontstekingsremmende en littekenvoorkomende werking in samenhang met de antioxidatieve eigenschappen. Gebleken is dat asiaticoside zorgt voor meer VEGF-productie en de fosforylering van enkele Smad-eiwitten, die daardoor kunnen binden aan de receptoren van de cytokine TGF- β (Transforming GroeiFactor β). Zo induceert deze stof de type-I-collageensynthese (die bij veroudering sterk vermindert) in fibroblastcellen in de menselijke huid [7].

Een RCT met 20 vrouwen (45-60 jaar) bevestigde de werkzaamheid van een crème met 0,1% madecassoside samen met 5% vitamine C. Deze crème werd gedurende 6 maanden toegepast. De stevigheid, elasticiteit en het vochtgehalte van de huid (biometrologisch getest) was daarna significant verbeterd ten opzichte van de controlegroep. Overigens heeft ook vitamine C vastgestelde positieve effecten op verouderende huid, via stimulatie van collageensynthese en remming van de matrixmetalloprotease-enzymen die collageen laten degraderen. In verouderde huid is vaak ook veel minder vitamine C in de weefsels aanwezig. De twee componenten vullen elkaar daarom goed aan [7].

Een andere combinatie in een crème is Centella (TECA), vitamine E en collageen/elastine-hydrolaaat. 100 zwangere vrouwen (50 in de placebogroep) brachten dagelijks de crème aan op borst, onderlijf, billen en

heupen. In beide groepen voltooidde circa 80% de studie (3 maanden). Er was een duidelijk preventief effect van de crème zichtbaar op de ontwikkeling van striae: in de placebogroep vertoonden 22 vrouwen striae, en in de verumgroep slechts 14 vrouwen. Daarbij kwam dat de gemiddeld gescoorde ernst van de striae 2,13 was bij de placebogroep en 1,42 bij de verumgroep (5,7).

Op het gebied van cellulitis zijn ook studies gedaan met inwendig gebruik van de saponinen. Er is bijvoorbeeld een orale toepassing van 60 mg droogextract per dag, bij 35 mensen getest. Na 90 dagen werd de grootte van de adipocyten (vetcellen) op dij en schouder geëvalueerd. Deze cellen waren inderdaad kleiner geworden; vooral op de dij was er een groot verschil met de placebogroep. In een andere studie met 65 personen werd TECA gedurende 120 dagen viermaal daags oraal toegepast. In dit geval werd het gebruik met een dieet gecombineerd. Bij 58% van de deelnemers was verbetering te zien; dat was bij alleen het dieet slechts bij 2% het geval (7).

VEILIGHEID

Attentie is geboden bij patiënten die allergisch zijn voor planten uit de schermbloemenfamilie (2,3,10). Bij zwangerschap en borstvoeding wordt het kruid door ESCOP afgeraden omdat er geen gegevens over bekend zijn (3). Volgens Mills zijn er bij normaal gebruik echter nooit problemen vastgesteld.

Alhoewel Bengalen het kruid als voorbehoedmiddel gebruiken, kon deze werking bij proefdieren helemaal niet bevestigd worden. Wel waarschuwt Mills attent te zijn op algemene saponinenproblemen, zoals bij maagirritatie en coeliakie (10). EMA meldt drie gevallen van leverschade in Griekenland na oraal gebruik (4).

In zowel cosmetica als wondgeneesmiddelen is vaak sprake van toepassing van TECA of vergelijkbare extracten. Van dit product zijn enkele gevallen van allergische contactdermatitis bekend (3). Het is gebleken dat hoge concentraties TECA de angiogenese (aanleg van bloedvaten) kunnen bevorderen. Dit kan in theorie (huid) kankerbevorderend zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het opzetten van klinische studies (11).

Cosmetische ingrediëntenexperts in de VS hebben in 2015 een veiligheidsbeoorde-

ling gemaakt van 9 van *C. asiatica* afgeleide cosmetica-ingredienten en hebben deze veilig verklaard (12).

VETERINAIR

In een aantal wondmiddelen voor de veterinaire sector wordt *Centella asiatica* toegepast, vaak in combinatie met andere extracten of etherische olie zoals van *Lavandula angustifolia*, *Melaleuca viridiflora*, *Hamamelis virginiana* of *Thymus officinalis*. De EMEA heeft in 1999 het product voor topicale toepassingen bij dieren toegelaten en vastgesteld dat hiervoor geen maximale residulimiet (MRL-waarde) hoeft te worden vastgesteld (13). De MRL-vaststelling, die verplicht is voor diergeneesmiddelen bij productiedieren, geldt niet voor een aantal kruidentincturen. Dit betreft meestal homeopatische oertincturen, die uitwendig worden toegepast of bij inwendig gebruik sterk verdund zijn.

EMA-HMPC-STANDPUNT

Omdat er tijdens de productie van het TECA geïsoleerde asiaticosiden worden toegevoegd aan een *Centella asiatica*-extract, voldoet dit extract volgens de EMA-HMPC niet aan de wettelijke definitie van een kruidengeneesmiddel. De HMPC kon geen andere *Centella*-preparaten vinden die al meer dan 30 jaar in medisch gebruik zijn (waarvan 15 jaar in de EU). Daarom heeft de HMPC geconcludeerd dat er voor deze plant (nog) geen Europese monografie gemaakt kan worden (14). Hierop is door een belanghebbende gereageerd met een verwijzing naar inwendige en uitwendige toepassingen van de thee die zijn beschreven in Mrs Grieve's handboek (een Engels standaardwerk uit 1931) en door de British Herbal Medicines Agency die ook weer de Franse en Duitse bronnen noemt. Volgens de HMPC tonen deze bronnen echter niet aan dat genoemde *Centella*-preparaten in de EU daadwerkelijk medisch zijn gebruikt (15).

In de *Novel Food*-catalogus heeft *C. asiatica* een groen vinkje, dat betekent dat de plant al vóór 1997 in de EU in de handel was voor consumptie (16).

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

De toepassing van Gotu Kola in Europa is nu formeel beperkt tot cosmetica, veterinaire wondzalven en homeopathische bereidingen. Zij zou echter voor patiënten met bijvoorbeeld CVI-, stressgerelateerde of huidklachten meer kunnen betekenen. Het is jammer dat de HMPC nog geen monografie kan afgeven voor dit interessante kruid. Het moet toch mogelijk zijn om via de vele voorschrijvers op het gebied van Aziatische kruidengeneeswijzen (zoals de traditionele Chinese geneeswijze en de Ayurveda) die al tientallen jaren in Europa hun beroep uitoefenen, aan de benodigde data te komen.

Dr. A.G.M. (Tedje) van Asseldonk is lid van de redactie van dit tijdschrift. Zie pag. 23

- [1] Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. *Indian J Pharm Sci* 2010;72(5):546-56. [2] WHO. *Centella asiatica* monograph. Uit: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1. WHO Geneva 1999. [3] ESCOP Monographs 2nd ed. Supplement 2009. *Centella asiatica* herba. Thieme, Stuttgart 2009. [4] Delbo M. 2010. EMA-HMPC Assessment report on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba. Via www.ema.europa.eu, geraadpleegd 10-02-2018. [5] Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medicinal plant *Centella asiatica*. *Phytomed* 2000;7(5):427-48. [6] Van Kasteren J, Van der Mheen H en Van Asseldonk T. Medicijnen uit de kas - Een verkenning naar de mogelijkheden voor nieuwe teelten in de (glas)tuinbouw voor de markt van kruidengeneesmiddelen. Innovatienetwerk. Rapportnr. 10.2.201, Utrecht, 2010. [7] Bylka W, Znajdek-Awizien P, Studzińska-Sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. *Postep Derm Alergol* 2013(1): 46-9. [8] Doulah AH, Mahmoodi G, Puzmehdi-Borujeni M. The effect of aqueous extract of *Centella asiatica* on learning and spatial memory in Alzheimer's disease animal model. *Res Rev Biosci (RRBS)* 2014; 8(6):237-43. [9] Cosing database, via <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing>, geraadpleegd 17 febr 2018. [10] Mills S & Bone K. *The Essential guide to herbal safety*. Elsevier 2009. [11] Bylka W, Znajdek-Awizien P, Studzińska-Sroka E, Daniłak-Pazdrowska A, Brzezińska M. *Centella asiatica* in dermatology: an overview. *Phytother Res* 2014(28): 1117-24. [12] *Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel. Safety assessment of Centella asiatica-derived ingredients as used in cosmetics*. Washington, 2015. Via www.cir-safety.org, geraadpleegd 10/2/2018. [13] EMEA. The Committee for Veterinary Medicinal Products. *Centella asiatica* extractum - summary report. EMEA/MRL/494 September 1998. [14] EMA-HMPC Public statement on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba, 25 november 2010. Via www.ema.europa.eu, geraadpleegd 10-02-2018. [15] EMA-HMPC Overview of comments received on Public statement on *Centella asiatica* (L.) Urban, herba, 25 november 2010. Via www.ema.europa.eu, geraadpleegd 10-02-2018. [16] EU-Novel Food Catalogue. Via <http://ec.europa.eu>, geraadpleegd 15-02-2018.