

# Suppletie bij medicatie; met kennis adviseren

Voedingssupplementen kunnen helpen de veerkracht van het lichaam te vergroten en ziekte te voorkomen. Als iemand toch ziek wordt, doen geneesmiddelen vaak hun intrede. De behandelaars die de voedingssupplementen hebben geadviseerd, zijn soms onzeker over de risico's van het combineren van voedingssupplementen en geneesmiddelen. Kennis van zaken voorkomt onnodige nadelige bijwerkingen en kan helpen geneesmiddelen optimaal te benutten.



**Han Siem**

is complementair werkend apotheker in de Huizer Apotheek.



**Andrea van Vuuren**

is diëtist en scientific educator voor Atrium Innovations.

Om te kunnen beoordelen of voedingssupplementen en geneesmiddelen een wisselwerking kunnen hebben, is kennis nodig van enkele basisbegrippen binnen de farmacie.

Farmacokinetiek beschrijft de routing van opname tot excretie van een geneesmiddel dat aan het lichaam wordt toegediend. Deze routing wordt ook wel ADME genoemd; absorptie, distributie, metabolisatie en excretie.

Absorptie is het proces waarbij de stof vanuit de toedieningsplaats in de bloedbaan terechtkomt.

Distributie is de verdeling van stoffen over het lichaam; de organen en de weefsels.

Metabolisatie is de omzetting van de stof in stofwisselingsproducten of metaboliëten. Excretie is de eliminatie van de stof uit het lichaam (via feces, urine, longen of huid). De stof wordt afgebroken in onwerkzame delen.

## Therapeutische breedte

De therapeutische breedte van

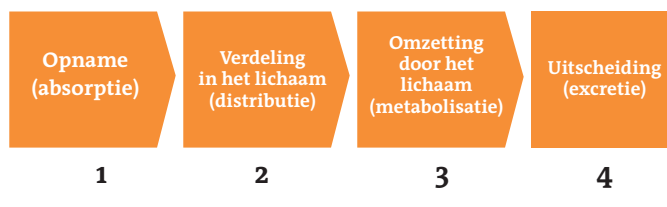
een geneesmiddel is het verschil tussen een net effectieve dosering en een net niet toxische dosering. Bij middelen met een grote therapeutische breedte (paracetamol, diuretica, benzodiazepines, laxantia, antihypertensiva, antihistaminica) hoeft men niet zeer zorgvuldig te werk te gaan om een effect te krijgen zonder veel kans op nadelige effecten.

ten. Bij middelen met een kleine therapeutische breedte (insuline, lithium, antidepressiva, digoxine, methotrexaat, imuran, chemotherapeutica, anti-epileptica, acenocoumarol) ligt dat anders; geeft men juist genoeg dan is er geen vuiltje aan de lucht, geeft men bijvoorbeeld twee keer zoveel, of is de patiënt in kwestie toevallig niet zo goed in staat het middel te metaboliseren (en hierin bestaan voor veel middelen bij veel mensen en dieren grote verschillen) dan kunnen er vergiftigingsverschijnselen optreden.

## Biologische beschikbaarheid

Biologische beschikbaarheid is een farmaceutische term die aangeeft in welke mate de werkzame stof van een geneesmiddel beschikbaar komt op de bedoelde plek. Meestal wordt dit als volgt gedefinieerd: *de biologische beschikbaarheid is de fractie van de dosis van een genees-*

### Routing: van absorptie tot excretie



*krachtige stof die onveranderd in de algemene circulatie (voor bij het poortaderstelsel en de lever) terechtkomt.*

De biologische beschikbaarheid kan onder andere afnemen door een inefficiënte wijze van inname, wisselwerking met voedsel, andere geneesmiddelen of bijvoorbeeld kruiden, voortijdige uitscheiding via het maag-darmkanaal of afbraak door de lever.

### Halfwaardetijd ( $T_{1/2}$ )

De halfwaardetijd is de tijd die nodig is om de hoeveelheid van het geneesmiddel in het bloed te halveren. Een verlengde halfwaardetijd betekent meestal dat de omzetting van het geneesmiddel of de uitscheiding van het geneesmiddel verminderd is, bijvoorbeeld door een sterke binding aan plasma eiwitten. Die van morfine is bijvoorbeeld kort, ca 2 uur, die van fluoxetine is lang, ca 4-6 dagen.

### Wat zijn geschikte bronnen voor in de praktijk?

**www.farmacotherapeutisch-kompas.nl**; hierin staan alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen (voorzien van adviezen en of zij dienen te worden voorgeschreven of niet) met bijbehorende informatie over onder andere samenstelling, eigenschappen, interacties, bijwerkingen, etc.

**www.naturalstandard.com**; een website die alleen toegankelijk is voor abonneementhouders. Hierin zijn vitaminen, mineralen, kruiden, probiotica en andere voedingsstoffen opgenomen met informatie met betrekking tot dosering, interacties, wetenschappelijke onderbouwing, etc.

**www.devitamineapotheek.nl**; deze bevat een tab met TOP 10 INTERACTIELIJST RIVM; een interactietabel uit het RIVM-rapport 2015, De tabel is overgenomen uit dit rapport en



Grapefruitsap verhoogt vooral de spiegel van geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid laag is.

aangevuld met ontbrekende gegevens. Het originele rapport is te vinden op NVWA.nl en is getiteld 'interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen'.

### Gevolg van interacties tussen voedingssupplementen en geneesmiddelen

Bij interacties tussen geneesmiddelen en voedings-supplementen gaat het om veranderingen in het effect

van een geneesmiddel dat wordt veroorzaakt door een voedingssupplement dat tegelijkertijd wordt gebruikt. Afname of uitblijven van een farmacotherapeutisch effect, maar ook een toename van het effect en verhoogd risico op bijwerkingen kunnen het gevolg zijn.

#### Kwetsbare doelgroepen

De kans op gevolgen van interactie is groter bij kwetsbare groepen zoals chronisch

Halfwaarde-  
tijd halveert  
de hoeveelheid  
van het  
geneesmiddel  
in het bloed

## Interacties vinden vooral plaats in de fase van absorptie en metabolisatie

zieken met polyfarmacie, mensen met lever- en nierfunctiestoornissen, ondervoede patiënten, mensen met kanker, zwangeren, lacterenden, zuigelingen, peuters en ouderen.

### Geneesmiddelen die gevoelig zijn voor interacties

Geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zijn gevoeliger voor interacties, omdat zij een scherpere dosis-effectcurve hebben. Ook geneesmiddelen met een lage biologische beschikbaarheid zijn gevoeliger voor interacties.

### Interactie via absorptie

Interacties vinden vooral plaats in de fase van absorptie en metabolisatie. De mate van absorptie is een belangrijke kinetische parameter en bepaalt mede de grootte van de biologische beschikbaarheid. In de maag, het duodenum en jejunum kunnen onop-

losbare complexen worden gevormd van geneesmiddelen en mineralen. Vooral calcium (melkproducten), magnesium, zink en kalium geven kans op onoplosbare complexen. Ook voedingsvezels kunnen de opname van een geneesmiddel remmen. Dit wordt adsorptie genoemd; psylliumvezels en havermost hechten aan de geneesmiddelen en maken ze hierdoor minder goed opneembaar. Geneesmiddelen die hiervoor gevoelig zijn, zijn chinolonen, tetracyclines, bisfosfonaten en thyrox. Als je deze vorm van interactie wilt voorkomen, is een inname met inachtneming van minimaal 2 uur tussentijd noodzakelijk. Daarnaast kan de opname van geneesmiddelen worden beïnvloed doordat voedingssupplementen drug-transporters in de darm, het *organic anion transporting peptide* (OATP) en P-glycoproteïne kunnen remmen of stimuleren.

### Interactie via metabolisatie

Veel van de stoffen in het lichaam worden afgebroken in de lever, maar ook al in de darmcellen. Goed oplosbare stoffen worden via de nieren uitgescheiden. De afbraakprocessen in de lever- en darmcellen zijn in twee fasen in te delen (zie FIGUUR 1). In fase 1 worden stoffen omgezet via hydrolyse, oxidatie of reductie. De producten die hierdoor ontstaan, kunnen onwerkzaam zijn of nog een werking hebben. De werking kan juist gewenst zijn of niet. In het laatste geval spreken we van een bijwerking.

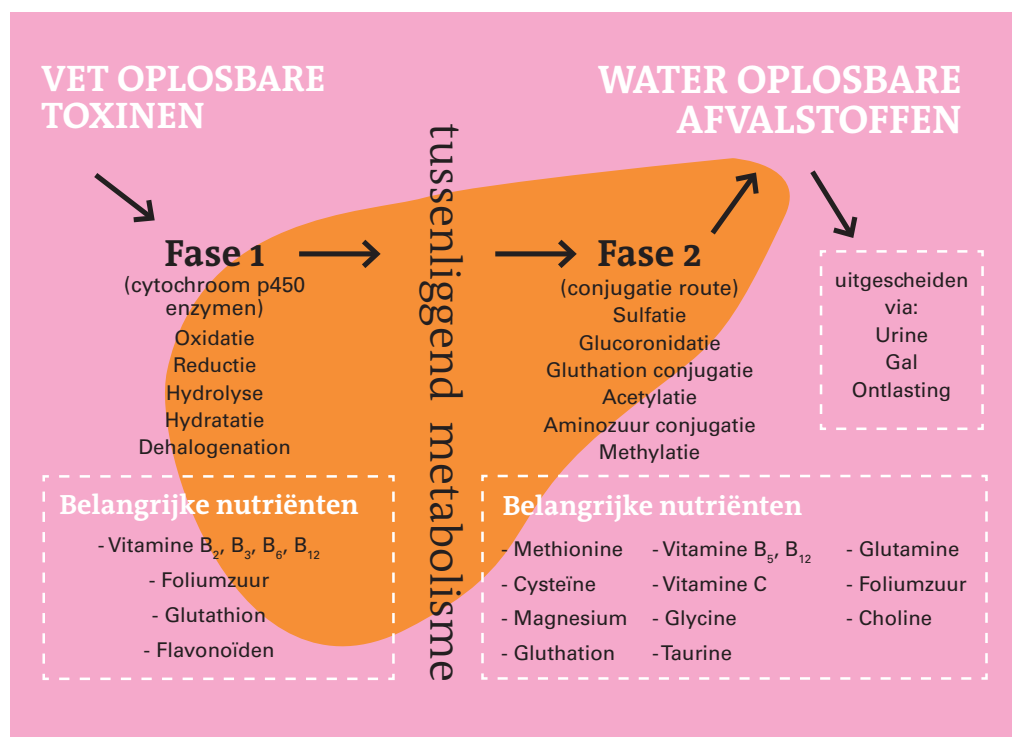
In fase 2 worden stoffen verwerkt door onder andere acetylering, glucuronidering en sulfatatie. De producten die na fase 2 ontstaan, zijn over het algemeen inactief. De omzettingen in de lever worden veelal gedaan door een speciaal leverenzymstelsel: het cytochroom P450 systeem. Hierin bevinden zich meerdere sub-enzymen, die worden aangeduid met verschillende cijfers en letters. Een aantal daarvan zijn CYP1A2, CYP 2D6 en CYP3A4. De enzymen CYP1, CYP2 en CYP3 zijn betrokken bij de afbraak van veel geneesmiddelen, waaronder bijvoorbeeld antipsychotica en antidepressiva (zie FIGUUR 2). Mutaties in de genen die coderen voor CYP-enzymen kunnen resulteren in een verhoogde of een verlaagde enzymactiviteit.

De activiteit kan ook worden beïnvloed door geslacht, leeftijd, voedingspatroon, roken en alcoholgebruik, geneesmiddel- en voedingssupplementengebruik. Met als gevolg:

- een snel metabolisme van geneesmiddelen
- een intermediair metabolisme van geneesmiddelen (enigszins vertraagd)
- een traag metabolisme van geneesmiddelen

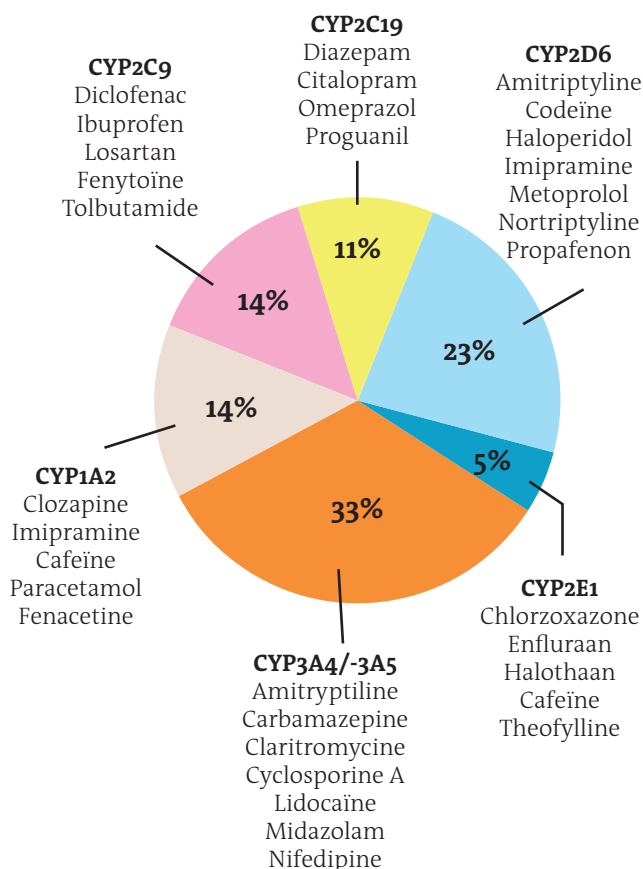
Enkele voorbeelden van voedingssupplementen die een

**FIGUUR 1:** Leverontgifting





**FIGUUR 2:** Percentage medicijnen dat gemetaboliseerd wordt door CYP-enzymen



effect kunnen hebben op CYP-enzymen zijn Ashwagandha, curcuma, coenzym-Q10, cat's claw, hypericum, cranberry, grapefruit, silybum marianum, ginseng, quercetine en ginkgo biloba. Wees vooral alert bij een combinatie van deze kruiden met geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, een lage biologische beschikbaarheid of bij kwetsbare patiënten.

### Grapefruitsap

Grapefruitsap remt CYP3A4 in de darmen. CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van ongeveer de helft van de geneesmiddelen. Remming van dit enzym laat de bloedspiegel van het geneesmiddel stijgen waardoor de kans op bijwer-

kingen toeneemt. Grapefruitsap verhoogt vooral de spiegel van geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid laag is. Een voorbeeld is felodipine. De biologische beschikbaarheid van dit middel is normaal 15%. Inname van 500 ml grapefruitsap verhoogt deze tot 45%. Grapefruitsap remt CYP3A4 én OATP. De meeste onderzoeken tonen aan dat bij meer dan één glas grapefruitsap de geneesmiddelspiegel relevant stijgt. De werking van grapefruit op CYP3A4 houdt ongeveer 3 dagen aan. Een glas grapefruitsap is gelijkgesteld aan het eten van een tot twee van deze vruchten. Grapefruitsap wordt vanwege deze interactie afgeraden bij gebruik van onder andere astemizol, atorvastatine, ciclospo-

rine, cisapride, simvastatine, sirolimus, everolimus, nisoldipine, tacrolimus, terfenadine, verapamil, colchicine, carbamazepine.

### Cranberrysap

Cranberrysap beïnvloedt CYP2C9, dat betrokken is bij de afbraak van onder andere antistollingsmiddelen, amitriptyline, diazepam, diclofenac, tamoxifen. Laboratoriumonderzoek (*in-vitro*) naar het ook door CYP2C9 gemetaboliseerde diclofenac met menselijke leverribosomen toonde aan dat cranberry de metabolisering van diclofenac remt. Echter op grond van de beschikbare literatuur kunnen we geen eenduidige conclusie trekken over een mogelijke beïnvloeding van CYP2C9 door cranberrysap. De klinische effecten lijken mee te vallen. Echter, bij conflicterende aanwijzingen voor mogelijk schadelijke effecten is het advies om bij geneesmiddelengebruik – speciaal bij polyfarmacie – geen cranberrysap te gebruiken.

Als het om receptgeneesmiddelen gaat moet de informatievoorziening in eerste instantie bij het verstrekken van het geneesmiddel gebeuren. Daarnaast zijn waarschuwingen op de verpakkingen van voedings-supplementen een goede aanvulling. Wie geneesmiddelen slikt doet er goed aan om ook het gebruik van kruidenpreparaten en voedingssupplementen aan de arts te melden.

Kruiden, maar ook grapefruit, kunnen een interactie hebben met geneesmiddelen

### Depletie door geneesmiddelengebruik

Geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de voedselinname en de manier waarop het lichaam voedingsstoffen opneemt, omzet, benut en uitscheidt. Zo kunnen geneesmiddelen leiden tot een lage of eenzijdige voedselinname door verminderde eetlust, misselijkheid, droge mond of verminderde reuk- en smaakzin, een verlaging van de absorptie van voedingsstoffen, een verandering in de metabolisatie of excretie van essentiële voedingsstoffen of een verandering in

## HUIZER APOTHEEK

De Huizer apotheek is de eerste apotheek in Nederland waar gecontroleerd wordt op de wisselwerking tussen reguliere en complementaire medicatie. Apotheker Han Siem van de Huizer apotheek werkt nauw samen met circa 150 therapeuten en ieder ontvangen recept wordt gecontroleerd op de eventuele wisselwerking tussen reguliere en complementaire middelen om een veilig en verantwoord geneesmiddelgebruik te kunnen garanderen. Heeft u interesse om samen te werken met de Huizer apotheek en uw suppletie op interacties te laten controleren, stuur dan een mail naar [siem@huizerapotheek.nl](mailto:siem@huizerapotheek.nl)

## Chronisch gebruik van geneesmiddelen kan soms leiden tot onopgemerkte depletie van essentiële nutriënten

de status van lichaamseigen verbindingen. Een geneesmiddel zorgt veelal via verschillende mechanismen voor verlaging van de nutriëntenstatus. Aspirine bijvoorbeeld remt de intestinale absorptie van vitamine C, verhoogt het verbruik en stimuleert de renale excretie van vitamine C. Mensen met een niet-optimale voedingsstatus hebben sneller voedingstekorten door geneesmiddelengebruik. Risicogroepen zijn met name kinderen, ouderen en chronisch zieken. Ouderen hebben een lagere energiebehoefte, eten in het algemeen minder en nemen voedingsstoffen minder goed op, terwijl hun behoefte aan essentiële vitaminen en mineralen juist is toegenomen. Ze gebruiken vaak meerdere geneesmiddelen (polyfarmacie) en ge-



Cranberrysap kan van invloed zijn bij medicijngebruik.

bruiken deze geneesmiddelen jaren achtereenvolgend, waardoor de kans op significante tekorten aan essentiële nutriënten aanzienlijk is. De voedingsstatus van chronisch zieken kan (zeer) te wensen overlaten door ziektegerelateerde factoren zoals gebrek aan eetlust, malabsorptie, toegenomen nutriëntenbehoefte (ontsteking, wonden, koorts, oxidatieve stress, metabole veranderingen) en toegenomen verlies van nutriënten (braken, diarree, bloedverlies, sputum). Chronisch gebruik van geneesmiddelen leidt veelal tot onopgemerkte depletie van essentiële nutriënten, wat de gezondheid niet ten goede komt. Meer gedetailleerde informatie over dit thema vindt u op de website van Stichting Educatie Atrium Innovations bij 'artikelen': 'Geneesmiddelen en suppletie'. Een multi kan naast een geneesmiddel worden aanbevolen om eventuele tekorten aan te vullen en het ziekteherstel te bevorderen. Afhankelijk van het geneesmiddel kan (daarnaast) gekozen worden voor suppletie met afzonderlijke nutriënten, zoals biotine en vitamine D bij chronisch gebruik van anticonvulsiva. Voedingssupplementen kun-

nen het best geruime tijd voor of na het geneesmiddel worden ingenomen om mogelijke interacties bij de opname te voorkomen. Het is per geneesmiddel en supplement verschillend hoeveel tijd er tussen de inname van het ene en het andere middel zou moeten zitten. Als een geneesmiddel niet het beoogde effect heeft, is het goed om na te gaan of dit te maken heeft met de voedingsstatus. Als de voedingstoestand van de patiënt achteruitgaat, is het belangrijk dit te signaleren of maatregelen te treffen om deze te verbeteren zodat de werking van het geneesmiddel optimaal blijft; daarnaast kan het nodig zijn de dosis van het geneesmiddel aan te passen.

### Webinar bekijken

Wilt u meer weten over dit thema of heeft u behoefte aan praktijkvoorbeelden? Kijk dan naar het webinar dat op 23 juni werd georganiseerd door Orthica in samenwerking met Stichting Educatie Atrium Innovations. Spreker: apotheker Han Siem.

Neem contact op met: [educatie@atrium-innovations.nl](mailto:educatie@atrium-innovations.nl) als u het webinar nog eens wilt bekijken.