



‘DE CYP-ACTIVITEIT KAN OOK BEÏNVLOED WORDEN DOOR GESLACHT, LEEFTIJD, POLYMORFISME, VOEDINGSPATROON, ROKEN EN ALCOHOLGEBRUIK, GENEESMIDDEL- EN VOEDINGSSUPPLEMENTENGEBRUIK EN ETNICITEIT.’

Opname
(absorptie)



Verdeling in het lichaam
(distributie)



FIGUUR 1. *Algemene farmacokinetiek van een geneesmiddel*



Interacties tussen reguliere geneesmiddelen en complementaire suppletie: synergie of tegenwerking?

In uw dagelijkse praktijk zult u regelmatig patiënten tegenkomen die tevens reguliere geneesmiddelen gebruiken ter behandeling van de klacht of aandoening waarvoor ze u om hulp vragen. Op dat moment moet u feitelijk rekening houden met mogelijke interacties die kunnen optreden tussen de regulier gebruikte geneesmiddelen en de suppletie die u wilt gaan inzetten. Deze interacties kunnen dan eventueel elkaars effect binnen het lichaam beïnvloeden, waarbij u moet denken aan vermindering of juist versterking van het farmacologische effect. Ook kan er mogelijk een afname of toename van de absorptie van het geneesmiddel of supplement optreden. Kortom, wisselwerkingen die de therapeutische respons van de toegediende medicatie zouden kunnen beïnvloeden. In dit artikel leg ik u uit welke mogelijke mechanismen hieraan ten grondslag kunnen liggen. Daarbij is het van belang dat eerst een paar farmaceutische essentiële begrippen worden toegelicht om inzicht te krijgen in totstandkoming van interacties.

Omzetting door het lichaam
(metabolisme)

Uitscheiding
(excretie)



‘Er is sprake van een interactie indien de biologische respons van het geneesmiddel verandert, met een wijziging van de klinische respons als gevolg.’

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. Het duodenum en jejunum zijn het belangrijkste deel in de darm waar de absorptie van nutriënten en geneesmiddelen plaatsvindt. De meeste interacties kunnen plaatsvinden bij de absorptie in het maag-darmkanaal en bij de metabolisatie in de lever.

De therapeutische breedte van een geneesmiddel is het verschil tussen een net effectieve dosering en een net niet toxische dosering. Bij geneesmiddelen met een grote therapeutische breedte (voorbeeld: *paracetamol, diuretica, benzodiazepines, laxantia, dermatica*) is de kans op bijwerkingen of toename van de toxiciteit minder groot bij verhoging van de dosering. Bij geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte (voorbeeld: *insuline, lithium, digoxine, methotrexaat, HIV-medicatie, chemotherapeutica, anti-epileptica, bepaalde antistollingsmid-*

delen) ligt dat echter anders. Verhoging van de dosering kan snel leiden tot toename van nare bijwerkingen. De kans op toxiciteit en mogelijke schade voor de patiënt is daarbij aanzienlijk aanwezig.

De biologische beschikbaarheid geeft aan 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 geneeskrachtige stof die onveranderd in de algemene circulatie (voorbij het poortaderstelsel en de lever) terecht komt’. De biologische beschikbaarheid kan onder andere afnemen door een verkeerde wijze van inname, interacties met voedsel, kruiden of geneesmiddelen, voortijdige uitscheiding via het maag-darmkanaal of afbraak door de lever of beïnvloeding van de absorptie van het medicament.

Interacties vinden zoals gezegd vooral plaats in de fase van absorptie en metabolisatie. De mate van absorptie is een belangrijke farmacokinetische parameter en bepaalt mede de grootte van de biologische beschikbaarheid. In de maag, het duodenum en jejunum kunnen onoplosbare complexen worden gevormd van geneesmiddelen en mineralen. Vooral calcium, magnesium, zink en ijzer geven kans op de vorming van onoplosbare complexen met geneesmiddelen zoals de tetracyclines, chinolonen, bisfosfonaten en thyrox bij gelijktijdige inname. Indien een onoplosbaar complex tussen beide wordt gevormd, dan wordt de opname hiervan door het lichaam verhindert. Complexvorming kan eenvoudigweg worden voorkomen door twee uur tussentijd in acht te nemen tussen inname van reguliere medicatie en de desbetreffende supplementie. Adsorptie is het proces waarbij een geneesmiddel wordt geadsorbeerd aan het oppervlak van voedingsvezels zoals psylliumvezels of havermost. Als je adsorptie wilt voorkomen is minimaal drie uur tussentijd noodzakelijk vanwege de bulkvormende eigenschap van de vezels.

De lever is een essentieel orgaan in het lichaam dat geneesmiddelen en nutriënten afbreekt en onschadelijk maakt. De eliminatie verloopt in twee fasen. In de eerste fase worden stoffen omgezet via een zeer belangrijk enzymstelsel: het Cytochroom P450 lever enzymstelsel. In fase 2 worden stoffen afgebroken/uitgescheiden door o.a. acetylering, glucuronidering en sulfuratie. Het cytochroom P450-systeem bestaat uit meerdere sub-enzymen, die worden aangeduid met verschillende cijfers en letters die bepalend zijn voor hun activiteit. Een aantal voorbeelden is CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 en CYP3A4. De enzymen CYP1, CYP2 en CYP3 zijn betrokken bij de afbraak van veel geneesmiddelen, waarbij CYP3A4 en CYP2D6 verantwoordelijk zijn voor de afbraak van de meeste geneesmiddelen. Mutaties in de genen die coderen voor CYP-enzymen, kunnen resulteren in een verhoogde of een verlaagde enzymactiviteit. Dus verschillen in genotype spelen een belangrijke rol in de activiteit van de CYP-enzymen. De CYP-activiteit kan ook beïnvloed worden

(Advertentie)



Bloesem Remedies Nederland
Bloesemremedies brengen de emoties in evenwicht en bevorderen daardoor indirect de gezondheid. De oorzaak aanpakken op een veilige manier.



De Dr. Schüssler Celzouten van Adler bezitten kracht en kwaliteit. Zijn de cellen gezond, dan is ook het lichaam gezond. De mineralen zijn verwreven en niet geschud.



PRIMAVERA®

Essentiële oliën en producten voor de aromatherapie, biologische cosmetica. Het grootste assortiment biologische oliën, airsprays en massage oliën.

INTRODUCTIEDAG BLOESEM THERAPIE

Zaterdag 3 september

SCHÜSSLER CELZOUTEN

BASISCURSUS GEZICHTSDIAGNOSE 2016

Woensdag 19 en 26 oktober 2016 van 10.15 - 17.15.

Woensdag 2 november 2016 van 13.00 - 17.15.



Voor verdere informatie en data zie onze website.

WWW.BLOESEMREMEDIES.COM

Bloesem Remedies Nederland

Tel: 077-3987826 / 077-3989011

E-mail: info@bloesemremedies.com

door geslacht, leeftijd, voedingspatroon, roken en alcoholgebruik, geneesmiddel- en voedingssupplementengebruik en etniciteit. Met als gevolg een versnelde of vertraagde afbraak van geneesmiddelen.^[1]

Er zijn kruiden en nutriënten die een stimulerend of remmend effect hebben op de CYP-enzymen zoals ashwagandha, curcuma, co-enzym-Q10, cat's claw, hypericum, cranberry, grapefruit, silybum marianum, ginseng, quercetine en Ginkgo biloba.^[2] Wees vooral alert bij een combinatie van deze kruiden met geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, een lage biologische beschikbaarheid of bij kwetsbare patiënten.

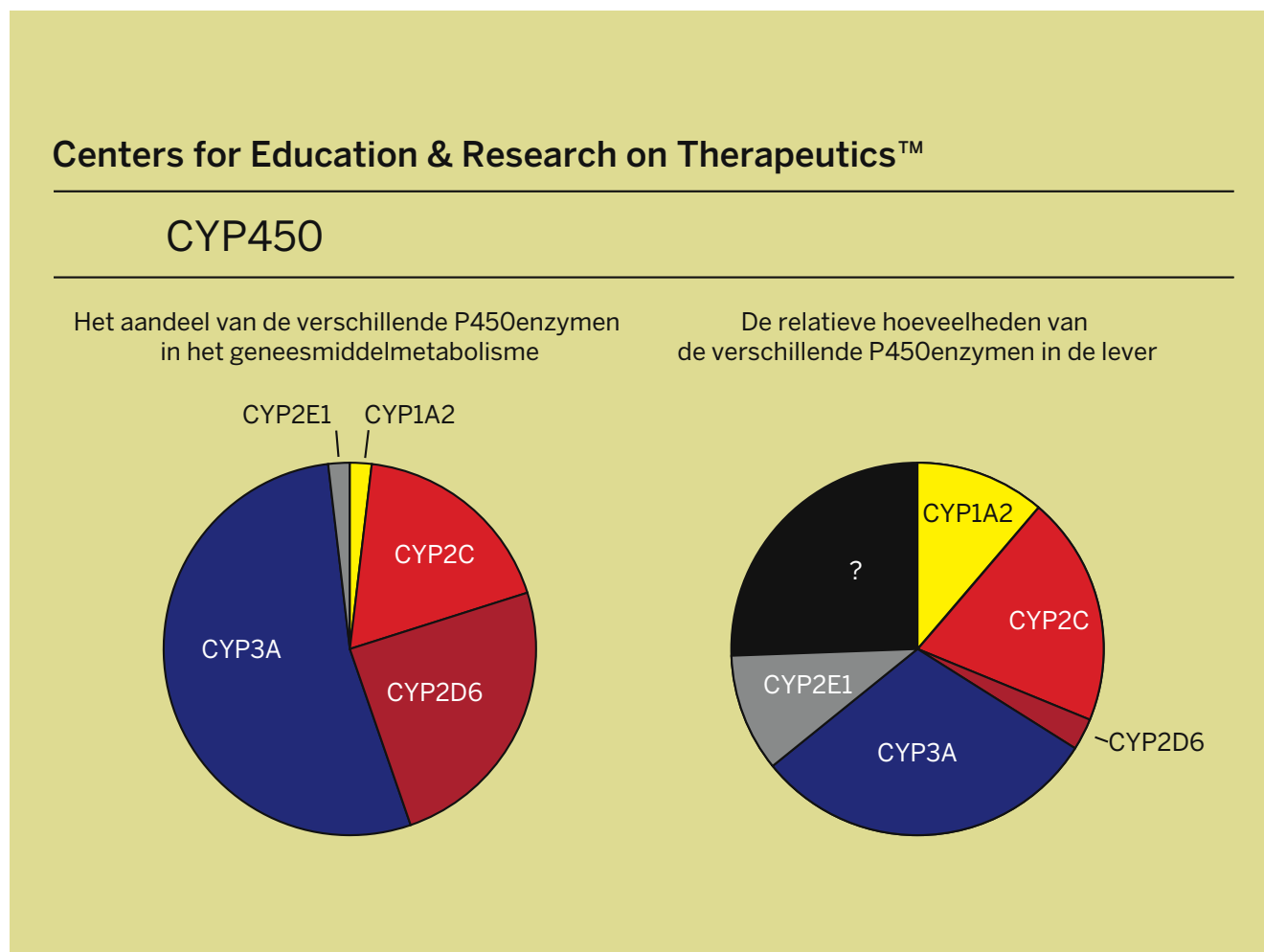
Er is sprake van een interactie indien de biologische respons van het geneesmiddel verandert, met een wijziging van de klinische respons als gevolg. Daarbij is vervolgens de vraag of de interactie klinisch relevant is: heeft de wijziging van de klinische respons een essentiële impact ten aanzien van de farmacotherapeutische behandeling of niet? Door een interactie kan het effect van een geneesmiddel afnemen maar ook toenemen met een verhoogde kans op bijwerkingen als gevolg. Afhankelijk van de mate

van beïnvloeding is er sprake van een klinisch relevante interactie. In dat geval is het belangrijk dat de behandelbaar actie onderneemt op deze interactie. Interacties hebben een grotere impact bij kwetsbare patiëntgroepen en bij kwetsbare geneesmiddelen.

De kans dat een interactie klinisch relevant wordt, is groter bij kwetsbare doelgroepen zoals chronisch zieken met polyfarmacie, mensen met lever- en nierfunctiestoornissen, ondervoede patiënten, mensen met kanker, zwangere, lacterende, zuigelingen, peuters en ouderen.

Geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zijn gevoeliger voor interacties, omdat kleine wijzigingen in de dosis een groter effect hebben dan bij geneesmiddelen met een grote therapeutische breedte. Ook geneesmiddelen met een lage biologische beschikbaarheid zijn gevoeliger voor interacties.

In maart stelde het RIVM een kruiden top-tien samen met als doel om consumenten, artsen en apothekers te informeren over eventuele risico's bij een combinatie van



FIGUUR 2. Metabole activiteit en hoeveelheid van de verschillende P450enzymen

>

geneesmiddelen en kruiden. Het rapport is te vinden op NVWA.nl en is getiteld 'Interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen'. Dat kruiden, maar ook voedingsmiddelen zoals grapefruit, een interactie kunnen hebben met geneesmiddelen is al heel lang bekend. Deze lijst is zeker niet volledig en vermeldt uitsluitend informatie over het gepubliceerde geneesmiddel en niet over de geneesmiddelengroep. Verder blijven de effecten van de interactie onvermeld en staat er niet bij wat een patiënt of behandelaar het beste kan doen bij een vastgestelde interactie. Op de website van de vitamineapotheek (www.devitamineapotheek.nl) is de interactietabel overgenomen en aangevuld met deze ontbrekende gegevens.

Het RIVM hecht met name veel belang aan de interactieproblematiek van Sint-Janskruid. Met name de CYP-enzymen CYP3A4 en CYP2C19 worden door Sint-Janskruid gestimuleerd. Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via deze CYP-enzymen worden hierdoor sterker afgebroken bij gelijktijdige combinatie met Sint-Janskruid. Dit geeft een verlaging van de spiegel van de betrokken geneesmiddelen en dus een afname van het therapeutische effect.

Voorbeelden van onder andere enkele geneesmiddelgroepen die bij combinatie met Sint-Janskruid deze interactie aangaan zijn: de vitamine K-antagonisten, bepaalde anti-HIV-middelen, oncolytica en immunosuppressiva. Daarnaast is combinatie met de reguliere antidepressiva niet wenselijk vanwege de serotonineverhogende werking van Sint-Janskruid en de grotere kans op het optreden van serotonerge bijwerkingen. De volledige lijst van geneesmiddelen die kunnen interacteren met Sint Janskruid en de overige tien kruiden staan overzichtelijk weergegeven op deVitamineapotheek.nl

Een aanzienlijk deel van de bevolking zou een subklinisch vitamine K-tekort hebben in de extrahepatische weefsels. Uit onderzoek blijkt dat vitamine K belangrijke fysiologische functies vervult voor het behoud van botmassa en het tegengaan van aderverkalking. Een lage vitamine K-status is een extra risicofactor voor deze ouderdomsziekten. De Rotterdamstudie uit 2004 toont aan dat 370 microgram vitamine K1 en 45 microgram vitamine K2 per dag voldoende is om bloedvaten en botten te beschermen tegen aderverkalking en botontkalking. Uit deze studie komt een beschermend effect naar voren tegen hart- en vaatziekten en het overlijden ten gevolge van een hartaanval, bij een hogere consumptie van vitamine K2. Dit verband werd niet gevonden voor vitamine K1. ^[3,4,5,6] Bij bepaalde hart- en vaatziekten zoals atriumfibrilleren, is er een verhoogde kans op het optreden van een TIA of een cerebrovasculair infarct (CVA). Als bescherming hiervoor worden veel met name oudere patiënten of patiënten met meer risicofactoren behandeld met een vitamine K-antagonist zoals acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine. Deze reguliere geneesmiddelen werken bloedverdunnend en bieden bescherming tegen trombose en het ontstaan van een infarct.



Het probleem is echter dat deze geneesmiddelen de natuurlijk beschermende werking van vitamine K1 en K2 ook tegengaan met een verhoogde kans op het ontstaan van botontkalking en aderverkalking, als ongunstig neveneffect. De hart- en vaatpatiënt is bij uitstek niet gebaat bij een verhoogd risico op aderverkalking. Suppletie met vitamine K1 of K2 is echter niet toegestaan, omdat dit de werking van de vitamine K-antagonisten tegengaat en hiermee het bloedverdunnende effect. In een recente studie is in-vivo bij ratten aangetoond dat de bioflavonoid quercetine de warfarine-geïnduceerde kalkafzetting in de vaatwand kan verminderen door remming van beta-catenine. beta-catenine zou verantwoordelijk zijn voor de vasculaire verkalking onder invloed van de vitamine K-antagonisten zoals warfarine.^[7] Deze bevinding moet nog klinisch worden bevestigd bij de mens en nader in vivo onderzoek is zeer wenselijk. Idealiter zou de suppletie van quercetine dan een beschermende rol kunnen bieden ter voorkoming van de arteriosclerose bij de chronische behandeling met vitamine K-antagonisten bij hart- en vaatpatiënten.

>

Hoe nu te handelen in uw dagelijkse praktijk? Een gedegen kennis over interacties tussen complementaire en reguliere geneesmiddelen ontbreekt vaak in de praktijk bij veel leveranciers van voedingssupplementen, maar helaas ook bij de openbare apotheek. De Natural Standard biedt veel nuttige informatie over dit type interacties, al is daar een vrij kostbaar abonnement voor nodig. Indien u voedingssupplementen wilt inzetten bij één van de genoemde kwetsbare patiëntengroepen die geneesmiddelen gebruiken met een smalle therapeutische breedte, wees dan extra voorzichtig en alert. Indien bepaalde bijwerkingen optreden, kan dit ook het gevolg zijn van een interactie tussen het reguliere geneesmiddel en het voedingssupplement. Kijk in alle gevallen altijd goed naar het klinische effect en beoordeel zorgvuldig het farmacologische effect van uw interventie. Alle leveringen via devitamineapotheek.nl worden gecontroleerd door een apotheker op interacties tussen reguliere en complementaire medicatie, indien de patiënt hier op wil laten controleren.

Waar vindt u informatie over interacties?

- **www.farmacotherapeutischkompas.nl:** Hierin staat nuttige informatie over alle reguliere geneesmiddelen die in Nederland zijn geregistreerd. U vindt hier de officiële gegevens over onder andere dosering, werking, bijwerking, farmacokinetiek, biologische beschikbaarheid en interacties. Helaas worden uitsluitend de interacties vermeld tussen reguliere geneesmiddelen en geen interacties met kruiden en supplementen.
- **www.naturalstandard.com:** Hier vindt u zeer uitgebreide productmonografieën van praktisch alle kruiden, nutriënten en complementaire medicatie met veel gegevens over interacties tussen voedingssupplementen en reguliere geneesmiddelen, werking, doseringen, bijwerkingen e.d. Helaas krijgt u alleen toegang tot de inhoud indien u een (duur) jaarabonnement afsluit.
- **www.devitamineapotheek.nl:** Hier vindt u een handige overzichtstabel op basis van het publicatierapport van het RIVM uit 2015 'interacties tussen tien kruiden en reguliere geneesmiddelen'. De Huizer apotheek en de Vitamineapotheek.nl maken echter gebruik van deze uitgebreide database. Samenwerking met de Huizer apotheek is kosteloos en bestellingen via devitamineapotheek.nl worden altijd gecontroleerd op interacties.



‘In een recente studie is in-vivo bij ratten aangetoond dat de bioflavonoid quercetine de warfarine-geïnduceerde kalkafzetting in de vaatwand kan verminderen door remming van beta-catenine.’

BRONVERMELDING

1. Commentaren medicatiebewaking Stichting Healthbase 2014-2015
2. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>
3. Schurgers, Spronk et al. (2004) *Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study.* J.Nutr.134 (11) 3100-5
4. MHJ Knapen, LJ Schurgers en C Vermeer. *Vitamin K(2) supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women.* Osteoporosis International 2007
5. LJ Schurgers, HMH Spronk, BAM Soute, PM Schiffers, JGR Demey en C Vermeer. *Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats.* Blood 2007; 109: 2823-2831
6. LJ Schurgers, KJ Teunissen, K Hamulyák, MHJ Knapen, H Vik en C Vermeer. *Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7.* Blood 2007; 109
7. Beazley et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jan;33(1):43-51