



Dr. Han Siem is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en DeVitamineapothek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

Antibiotica; interacties en synergie

Het aantal bacteriën dat resistent is voor antibiotica neemt wereldwijd toe en is ook bij ons een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid. Naar schatting sterven jaarlijks 25.000 mensen in Europa aan de gevolgen van antibiotica-resistentie. Maar er is nóg een reden om zorgvuldig met antibiotica om te gaan: er zijn serieuze complicaties mogelijk door combineren met voedingssupplementen.

Volgens een recente publicatie is hoog en kort doseren meestal beter dan de standaardkuur.

Samenvatting

Antibioticaresistentie is wereldwijd een enorm probleem. Het is de vraag of een antibioticumkuur altijd afgemaakt moet worden om resistentie te voorkomen. Wel zeker is dat bij een combinatie van antibiotica en voedingssupplementen rekening moet worden gehouden met interacties. Macrolide antibiotica remmen het leverenzym CYP3A4 dat verantwoordelijk is voor de afbraak in de lever van de meeste geneesmiddelen en nutriënten. Dat kan de (bij)werking van medicijnen versterken.

Andere antibiotica kunnen de werking van vitamine-K-antagonisten versterken die worden ingezet bij trombose. In combinatie met nutriënten die óók een antistollingseffect hebben, kan er een verhoogd risico op bloedingen ontstaan. De tetracyclines hebben als groep het grote probleem dat er complexvorming optreedt bij gelijktijdige inname met mineralen. Aan de andere kant is er ook synergie te bereiken door een combinatie van antibiotica met voedingssuppletie. Een bekend voorbeeld is de toepassing van probiotica gedurende en na een antibioticumkuur.

Het in 2019 gepubliceerde rapport *Antimicrobial-resistance surveillance 2017*^[1] toont trends in resistentie voor veel antibiotica en geeft een goed, actueel internationaal overzicht. In Nederland zijn er in de afgelopen vijf jaar geen belangrijke verschuivingen opgetreden bij antibioticaresistentie en nam over het algemeen de resistentie bij de meeste antibiotica over 2018 niet verder toe. Ondanks het gunstige antibiotica-resistentieprofiel van Nederland is er reden voor waakzaamheid en blijft voorzichtigheid geboden volgens het RIVM.^[2]

Het meest voorgeschreven antibioticum in Nederland is amoxicilline, een breedspectrum-penicilline. Daarnaast worden nitrofurantoïne, doxycycline en flucloxacilline veel voorgeschreven.^[3] Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) komt in Nederland regelmatig voor en deze is resistent tegen de meeste antibiotica. Mensen kunnen MRSA bij zich dragen, vooral op de huid en in de neus zonder ziek te zijn. Vaak raakt men de bacterie vanzelf weer kwijt, maar MRSA kan ook infecties zoals een steenpuist veroorzaken. Zelden treedt een bloedvergiftiging, botinfectie of longontsteking op. De bacterie floreert goed in een omgeving waar veel antibiotica worden gebruikt zoals ziekenhuizen en verpleeghuizen. De kans op resistente mutanten is in zulke situaties aanzienlijk groter.

We onderscheiden, wat de uitwerking betreft, twee verschillende soorten antibiotica: met een bactericide (dodend) of bacteriostatisch (groeiremmend) effect. Als vuistregel kunt u aanhouden dat bactericide antibiotica nodig zijn bij een acute infectie of bij een gecompromitteerd immuunsysteem. Bactericide middelen doden de bacteriën. Zo maakt penicilline de celwand zwakker, waarna de bacterie door zijn eigen osmotische druk ontploft. Bacteriostatische antibiotica daarentegen doden de bacteriën niet, maar beletten wel dat ze zich vermenigvuldigen, zodat het lichaam de tijd krijgt met ze af te rekenen. De meeste antibiotica werken bactericide, de tetracyclines zijn bacteriostatisch. Het is minder gewenst bactericide antibiotica te combineren met bacteriostatische omdat het bactericide effect zich doorgaans alleen kan ontwikkelen bij bacteriën die daadwerkelijk groeien.^[4]

Sinds jaar en dag hameren dokters erop dat de kuur afgemaakt moet worden om resistentie te voorkomen. Te kort gebruiken zou resistentie in de hand werken omdat dan mogelijk nog niet alle bacteriën gedood zijn. De onderbouwing is echter niet zo sterk. Onderzoekers in een recente publicatie stellen dat hoog en kort doseren meestal beter is.^[5] Verder is er over het algemeen weinig bewijs voor de juiste kuurlengte. Volgens de onderzoekers is het dogma van de kuur afmaken gebaseerd op uitspraken van Fleming over penicilline. Maar Flemming heeft gezegd: 'Als je penicilline gebruikt, gebruik dan genoeg'.

Traditioneel worden antibiotica voorgeschreven voor bepaalde kuurduren. Onder een bepaalde minimumkuurlengte zouden patiënten een toegenomen risico hebben

Rode gist gecombineerd met een macrolide antibioticum doet de spiegel van het antibioticum stijgen.

op falen van de behandeling. Maar het weinige ‘bewijs’ is vaak gebaseerd op de afwezigheid van gegevens over de effectiviteit van kortere kuren. Volgens de onderzoekers gaat ‘kuur afmaken’ voorbij aan het feit dat patiënten verschillend reageren op antibiotica.^[5] En ze adviseren dat patiënten in de thuissituatie met hun kuur zouden kunnen stoppen als ze weer beter zijn.

Bovendien is resistentie het gevolg van overmatig gebruik van antibiotica en niet van onafgemaakte kuren.^[5] Een commentaar op deze studie was dat een antibioticumkuur bij moeilijk behandelbare infecties zoals in de botten, hartklep of bij tbc wel degelijk moet worden afgemaakt. Bij lichtere kwalen zou gestopt kunnen worden als de klachten over zijn. Het is belangrijk dat er voldoende hoog wordt gedoseerd.

Wij krijgen zeer regelmatig de vraag wanneer het antibioticum moet gaan werken. Voorwaarde is dat het antibioticum allereerst aanslaat en de betreffende bacterie doodt. Vervolgens moeten de klachten na twee tot drie dagen gebruik verminderen. Indien de klachten na de derde dag nog onverminderd aanwezig zijn, dient men met de arts contact op te nemen, zeker als de klachten erger worden.

Naast verschillen in werkingsmechanisme onderscheiden we ook smalspectrum- en breedspectrum-antibiotica. De eerste categorie werkt alleen tegen een beperkt aantal soorten bacteriën, de tweede tegen veel meer soorten. Het voordeel van gericht behandelen met een smalspectrum-antibioticum is dat er geen schade wordt toegebracht aan de vele andere, waaronder ook gezonde bacteriën. Er is verder een indeling te maken van antibiotica op grond van hun chemische structuur (zie tabel 1 en 2).



Met welke interacties moeten we rekening houden bij de combinatie van antibiotica en voedingssuppletie? De macrolide antibiotica remmen het leverenzym CYP3A4 dat verantwoordelijk is voor de afbraak in de lever van de meeste geneesmiddelen en nutriënten. Remming van CYP3A4 kan de concentratie van het geneesmiddel of nutriënt in het bloed doen stijgen. Een populair voedingssupplement is rode gist rijst: een door *Monascus purpureus* gefermenteerd product dat de werking van een natuurlijk statine heeft. Rode gist wordt afgebroken door CYP3A4; indien het wordt gecombineerd met een macrolide antibioticum zal de spiegel ervan stijgen. Dat betekent een verhoogde kans op vooral spierpijn. Het is raadzaam om gedurende de kuur dan even te stoppen met de rode gist.

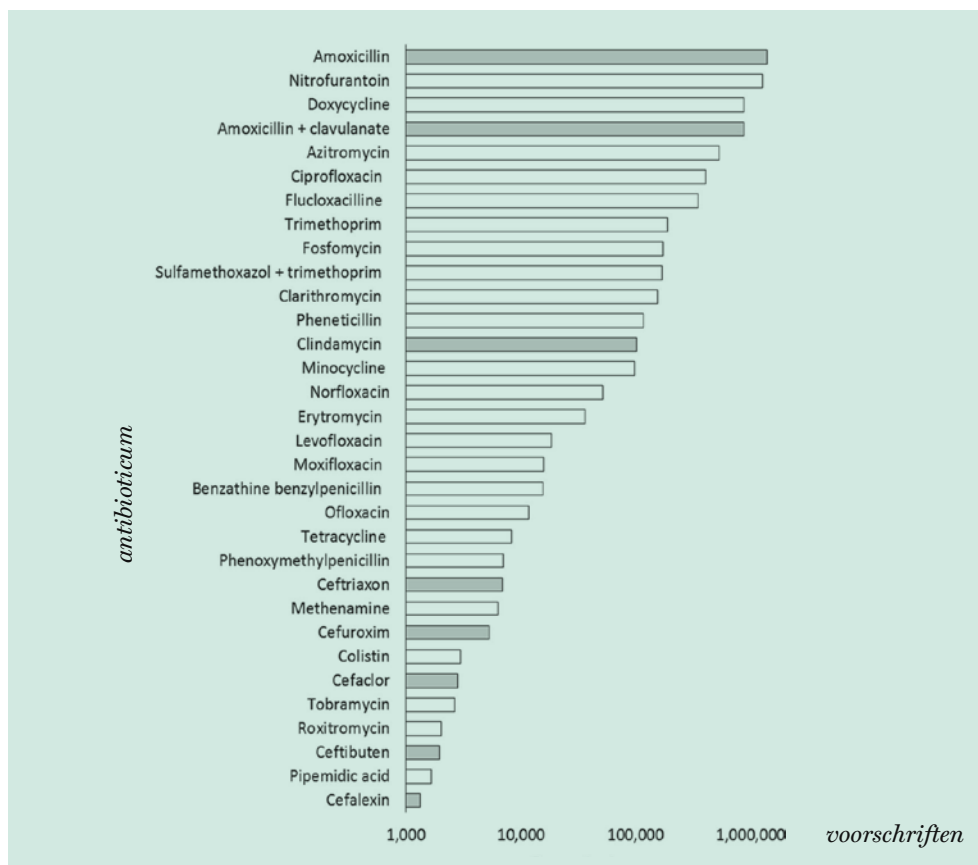
>

Groep	Werking	Bekende voorbeelden
Aminoglycosiden	bactericide	gentamycine, tobramycine, neomycine
Cefalosporines	bactericide	cefaclor, cefalexine, cefuroximaxetil
Penicillines smalspectrum	bactericide	flucloxacilline, benzylpenicilline, feniticilline
Penicillines breedspectrum	bactericide	amoxicilline (met clavulaanzuur)
Chinolonen	bactericide	ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, levofloxacine, pipemidinezuur
Macroliden	bacteriostatisch	azitromycine, claritromycine, erytromycine, clindamycine
Sulfonamiden en trimethoprim	bacteriostatisch	cotrimoxazol, sulfadiazine
Tetracyclinen	bacteriostatisch	tetracycline, doxycycline, minocycline

TABEL 1. Overzicht van de meest gebruikte antibiotica voor oraal gebruik.

Fosfomycine	bactericide	monuril
Nitrofuranen	bactericide	nitrofurantoin
Metronidazol	antiprotozoïcum; geen officieel antibioticum	metronidazol
Fusidinezuur	bacteriostatisch	fucidin

TABEL 2. Overige antibiotica.



Het microbiom kan door een breed spectrum-antibioticum wel zes tot twaalf maanden verstoord zijn.

FIGUUR. Aantal voorschriften per type antibioticum in Nederland. De grijze balken geven het soort antibioticum weer dat vaker samengaat met antibiotica geassocieerde diarree.^[11]

Antibiotica als erytromycine, tetracycline en sulfonamiden kunnen de werking van vitamine-K-antagonisten (acenocoumarol en fenprocoumon) versterken die worden ingezet bij trombose. In combinatie met nutriënten die eveneens een antistollingseffect hebben – zoals kurkuma, co-enzym Q10, ginseng, gember, sint-janskruid, groene thee, bromelaine, borage^[6] – kan er een verhoogde kans op bloedingen ontstaan. De tetracyclines hebben als groep het grote probleem dat er complexvorming optreedt bij gelijktijdige inname met mineralen als magnesium, bismut, aluminium, calcium, zink en ijzer bevattende preparaten. Er vormt zich dan een onoplosbaar complex met het antibioticum dat niet kan worden opgenomen en in onoplosbare vorm weer wordt uitgescheiden. De infectie wordt dan niet behandeld met kans op schade.

Een praktisch advies is om te zorgen dat het antibioticum wordt ingenomen met een tussentijd van minimaal twee uur ten opzichte van het mineraal. Sommige antibiotica, zoals de macroliden en chinolonen, kunnen ernstige hartritme-problematiek veroorzaken in combinatie met medicatie die tevens een invloed uitoefenen op het hart en een verhoogde kans op QT-verlenging geven. In de praktijk zijn we dit nog niet tegengekomen en ook in de literatuur wordt deze interactie nog niet beschreven maar houd gedurende de kuur met macroliden en chinolonen wel rekening met supplementen die een effect op het hart hebben, zoals crataegus, taurine, coenzym Q10 en vooral Chinese en Indiase kruiden.

Er is ook synergie te bereiken bij de combinatie van antibiotica met voedingssuppletie. Een bekend voorbeeld hiervan is natuurlijk de toepassing van probiotica gedurende en na de antibioticakuur. U moet zich realiseren dat het microbiom onder invloed van vooral een breed spectrum-antibioticum tot wel zes tot twaalf maanden erna kan zijn verstoord. In 20 tot 25% van de gevallen treedt antibiotica

geassocieerde diarree op (AGD).^[7] De mate van darmmicrobiom-beschadiging is afhankelijk van het type antibioticum. Een breed spectrum-antibioticum bijvoorbeeld doodt veel bacteriën, dus ook gezonde. Maar ook de weefselpenetratie, halfwaardetijd en toegepaste dosis antibioticum speelt mogelijk een rol bij de mate van schade aan het darmmicrobiom.

Om de gezonde darmflora en de conditie van een eventueel lekkende darm te herstellen biedt een probioticum uitkomst. In een wetenschappelijke publicatie in het BMC Gastroenterology en in de nationale gids voor probiotica werd geconcludeerd dat probiotica met de bacteriestam *Lactobacillus rhamnosus GG* het beste AGD herstelt. Bij een minimale dagelijkse dosis van 2×10^9 (2 biljoen) kolonievormende eenheden wordt de kans op AGD met een factor 3 verkleind.^[8-11] Op basis van klinische studies wordt volgens de onderzoekers geadviseerd om twee uur na inname van het antibioticum het probioticum in te nemen; dit gedurende de hele antibioticakuur en tot 1 à 2 weken na de kuur. Ook is er synergie te verwachten wanneer men bij een beginnende cystitis op tijd begint met voldoende hoog gedoseerde cranberry of mannose; mogelijk kan dit bovendien de effectiviteit van de antibioticum-behandeling verhogen door remming van de aanhechting van E-colibacteriën aan de blaaswand.^[12-14]

Helaas lopen veel reguliere, conventioneel werkende artsen nog achter in kennis over dit aspect; de toepassing van probiotica is nog niet opgenomen in hun behandelprotocol.^[15]

www.devitamineapotheek.nl

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 44 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen. De complete gids over de toepassing van probiotica bij antibiotica geassocieerde diarree^[11] is online na inloggen beschikbaar.