



RUBRIEK

PSYCHOFARMACA EN VOEDINGSSUPPLEMENTEN

Met welke interacties moeten we rekening houden?

Het is een vraag die zowel zorgverleners als patiënten zich regelmatig stellen: kunnen reguliere medicijnen tegen psychische problemen gecombineerd worden met complementaire middelen? Interacties kunnen uitblijven, onschuldig zijn, maar ook risico's met zich mee brengen. In dit artikel worden deze besproken door complementair werkend apotheker Han Siem, die over dit zelfde onderwerp te beluisteren is in de derde podcast* van Voedingsgeneeskunde: *Voeding voor het brein*.

BIJNA 20% VAN Nederlandse bevolking gebruikt regulier een geneesmiddel dat onder de categorie psychofarmaca valt. Psychofarmaca zijn basaal in te delen in slaap- en kalmeringsmiddelen (benzodiazepinen), antipsychotica, antidepressiva en de amfetamineachtigen die bij onder andere ADHD worden toegepast. Nederlandse apothekers verstrekten in 2019 aan zo'n 353.000 mensen minimaal één keer een anti-psychoticum en aan bijna 1,4 miljoen patiënten een slaap- of kalmeringsmiddel uit de groep benzodiazepinen. In 2019 werd in Nederland aan bijna 1,1 miljoen mensen minimaal één keer een antidepressivum afgeleverd.¹ Deze cijfers illustreren hoe omvangrijk het gebruik in Nederland is van psychofarmaca en hoe laag de voorschrijf- en slijkdrempel is. We krijgen bij de Vitamineapotheek** frequent de vraag van artsen, therapeuten en patiënten of men naast de reguliere psychofarmaca tevens een natuurlijke variant kan in-

zetten. Ook wordt vaak gevraagd of een regulier geneesmiddel (in overleg met de arts) mag worden vervangen door een natuurlijk alternatief. Als reden worden veelal hinderlijke bijwerkingen of een slechte kwaliteit van leven genoemd. Sommige patiënten hebben al een lange weg van verschillende psychofarmaca afgelegd maar het ideale middel nog altijd niet gevonden. Er zijn in de praktijk veel kruiden die ingezet kunnen worden als onderdeel van de behandeling van psychische aandoeningen, maar combineren is helaas niet zonder risico. Een aantal aandachtspunten is essentieel om een mogelijke interactie te kunnen interpreteren:

- ⊕ Op welke neurotransmitters in de hersenen de psychofarmaca en de supplementen aangrijpen, zoals dopamine, (nor)adrenaline, acetylcholine, glutamine, serotonine en GABA.²
- ⊕ Het effect op de biotransformatie van de psychofarmaca in vooral de

lever. Indien een supplement een remmende of stimulerende invloed heeft op vooral de fase 1-reacties in de lever, dan kan het de spiegel verhogen of verlagen van het psychofarmaca.

- ⊕ De therapeutische breedte van het psychofarmaca. Indien het een smalle therapeutische breedte heeft, kunnen kleine spiegelwijzigingen van het psychofarmaca een grote impact hebben op de farmacotherapie en het optreden van bijwerkingen. Indien de bloedspiegel van een zeer sterk werkend psychofarmaca wijzigt, dan zal het effect op de werking meer impact hebben dan bij een middel met een zwakkere werking.
- ⊕ De ernst van de aandoening zelf, de conditie, leeftijd, comorbiditeit en het genetisch profiel van de patiënt.³

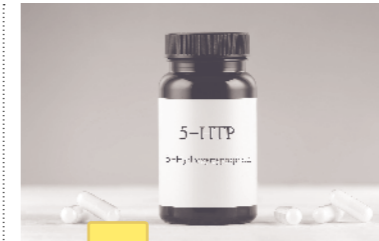
5-HTP

Het aromatische aminozuur 5-hydroxytryptofaan fungeert als antioxidant en is de directe voorloperstof van serotonine en melatonine. Serotonine is in de hersenen een belangrijke neurotransmitter voor de regulatie van onder meer stemming, gedrag, seksualiteit en eetlust. Verlaging van de serotoninestatus kan onder meer het gevolg zijn van stress, een verhoogde cortisolspiegel, insuliner-

sistentie en een tekort aan bepaalde voedingsstoffen zoals vitamine B6, magnesium en tryptofaan. Melatonine, in de hersenen (epifyse) gevormd uit serotonine, is een belangrijk neurohormoon dat circadiane ritmes waaronder slaap-waakritme, hormoonafgifte en lichaamstemperatuur reguleert. Een tekort aan melatonine kan onder meer slapeloosheid veroorzaken.

Er is al meer dan dertig jaar ervaring met voedingssupplementen met 5-HTP. Het wordt erg goed opgenomen, ook als het bij de maaltijd wordt ingenomen omdat het de bloedhersenbarrière gemakkelijk passeert en omdat er geen competitie met andere aminozuren in het lichaam optreedt. 5-HTP heeft bovendien geen transportmolecuul nodig zoals andere aminozuren waaronder L-tryptofaan, een essentieel aminozuur en de voorloperstof van 5-HTP. Een ander voordeel boven L-tryptofaan is dat 5-hydroxytryptofaan niet eerst omgezet hoeft te worden in het lichaam door het enzym tryptofaanhydroxylase, een snelheidsbeperkend proces in de serotoninesynthese dat negatief wordt beïnvloed door onder meer veroudering en een tekort aan vitamine B6 en magnesium. Bovendien wordt meer dan 95% van het ingenomen L-tryptofaan gebruikt voor de synthese van eiwitten, vitamine B3 en andere moleculen en komt dan niet ten goede aan de serotonine- en melatonineproductie. Ter bevordering van de serotonine- en melatoninesynthese is 5-HTP effectief in een ongeveer tien keer lagere dosis dan L-tryptofaan. Naast het verhogen van de serotonine- en melatoninesynthese heeft 5-HTP ook invloed op andere neurotransmittersystemen zoals dopamine, noradrenaline, adrenaline, en bèta-endorfine.

L-tryptofaan wordt in het lichaam omgezet in 5-HTP, dat vervolgens wordt omgezet in serotonine. In de lever vindt ontgiftiging ofwel biotransformatie plaats van lichaamsvreemde stoffen. De producten die na biotransformatie ontstaan, worden metabolieten genoemd. Het doel van deze biotransformatie is de stof geschikter te maken voor uitscheiding en het onwerkzaam maken van de stof of de stof juist om te zetten in de werkzame



metaboniet. Het ontgiftingsproces in de lever vindt plaats in twee fases. In fase 1 worden stoffen gehydroxyleerd via het cytochroom P450 systeem en voor een belangrijk deel onschadelijk gemaakt, om vervolgens in fase 2 via conjugatie verder te worden omgezet en uiteindelijk in wateroplosbare vorm via de nieren te worden verwijderd. Fase 1 richt zich vooral op hoge lipofiele stoffen en slecht afbreekbare stoffen. Gewone lipofiele stoffen worden polair gemaakt om verder bewerkt te worden in fase II. Deze omvat onder andere conjugatie-reacties. Hierbij wordt de lichaamsvreemde stof, of de metabolieten na de fase 1-reacties, gekoppeld aan een lichaamseigen stof en meer wateroplosbaar gemaakt voor renale uitscheiding.² Kruiden kunnen invloed uitoefenen op de activiteit van de CYP-enzymen en de ontledingsreacties in fase 2 in de lever en op deze manier de afbraak van psychofarmaca en andere geneesmiddelen remmen of juist stimuleren. Het gevolg is dat het psychofarmaca sterker of minder sterk gaat werken in het lichaam.

CYP-enzymen

Een aantal supplementen heeft een effect op de leverenzymen van het cytochroom P450 systeem en kan de afbraak van psychofarmaca remmen (waardoor meer bijwerkingen kunnen ontstaan) of juist versnellen (waardoor het psychofarmaca minder goed gaat werken). Bekende voorbeelden zijn CBD en rhodiola die veel CYP-enzymen remmen en via deze weg interacties kunnen aangaan met geneesmiddelen. 5-HTP heeft daarentegen geen invloed op CYP, wat het eenvoudiger maakt om de stof te combineren met geneesmiddelen.

Zijn antidepressieve middelen complementair en regulier dan wel met elkaar te combineren? Complementair worden als antidepressivum vooral hypericum,

Rhodiola Griffonia, 5-HTP, L-tryptofaan en saffraan toegepast. Al deze middelen danken hun antidepressieve werking aan verhoging van de serotoninespiegel in de hersenen en een interactie onderling of met de reguliere antidepressiva is daarom mogelijk indien de concentratie aan neurotransmitters in de hersenen te hoog wordt. Dit kan het gevolg zijn van een interactie zoals hiervoor beschreven. Serotonerge en noradrenerge bijwerkingen uit zich onder meer als hyperactiviteit, agitatie, slapeloosheid, hartkloppingen, maag-darmstoornissen, visusstoornissen of zweten. De meest ernstige complicatie is het serotoninesyndroom, een vergiftiging met serotonine in de hersenen. Bij combinaties met psychofarmaca zijn vooral de spiegels van de betrokken neurotransmitters belangrijk en deze bepalen of er meer bijwerkingen kunnen ontstaan. Het serotoninesyndroom is een symptomencomplex dat grotendeels wordt toegeschreven aan de veranderde gevoeligheid van serotoninereceptoren in de hersenstam en het ruggenmerg. De kans hierop neemt toe indien meerdere geneesmiddelen met een serotonineverhogend effect tegelijkertijd worden gecombineerd.⁴ Het is een gevaarlijke complicatie die veelal behandeld moet worden in het ziekenhuis. Het serotoninesyndroom verloopt zelden fataal maar is, indien niet tijdig behandeld, in potentie dodelijk.

De gevoeligheid ten aanzien van serotonerge bijwerkingen is individueel verschillend en daarom van te voren niet voorspelbaar. Deze gevoeligheid is onder andere afhankelijk van aspecten als comorbiditeit, neuro-inflammatie, co-medicatie, leeftijd van de patiënt, lichamelijke conditie, eet- en leefgewoontes (roken, alcohol, voedingsstatus, lichaamsgewicht), nier- en leverfunctie en ook de leverenzymactiviteit (CYP-enzymen). Indien men op safe wil spelen en complicaties wil voorkomen, is aan te raden deze kruiden niet te combineren met reguliere antidepressiva.

GABA

Het vereist ervaring met en kennis van de toegepaste middelen om een

adequate inschatting te kunnen maken of combinaties verantwoord zijn. Omdat antidepressiva, antipsychotica en lithium geen affiniteit hebben voor de GABA-receptor zal er geen klinisch relevante interactie optreden met GABA op receptorniveau, maar er moet wel rekening worden gehouden met een additioneel effect op de sedatie. Een interactie tussen GABA en benzodiazepinen, baclofen of barbituraten is veel voor de hand liggender omdat deze geneesmiddelen een sterke affiniteit hebben voor de GABA-receptor. Toch wordt in de praktijk gezien dat deze combinatie goed gaat. De reden kan liggen in de slechte bloedhersenbarrière passage van GABA wanneer het oraal als supplement wordt toegediend. Bovendien kan er uiteraard geen antagonisme optreden tussen GABA als supplement en middelen die als agonist aangrijpen op de GABA-receptor. Wel is het advies om wat voorzichtig te zijn bij deze combinatie en rekening te houden met een verhoogde kans op sedatie. Binnen de antipsychotica onderscheiden we de klassieke/typische en atypische antipsychotica. De antipsychotische werking berust waarschijnlijk op blokkade van cerebrale dopamine (D2) receptoren. Verder blokkeren antipsychotica in meer of mindere mate dopamine (D1) receptoren, alfa1-adrenerge, histaminerge, cholinerge en serotonerge receptoren. De antipsychotica hebben geen invloed op GABA en geen affiniteit voor de GABA-receptor. In de praktijk geven combinaties tussen middelen die gelijktijdig op de GABA-receptor werken, zoals de combinatie van GABA met benzodiazepinen, wat meer sedatie maar verder minder aanleiding tot problemen.⁶ Bij aandoeningen van het maag-darmstelsel kan een GABA-tekort ontstaan. Eerst zal de darmaandoening moeten worden hersteld, waarna beoordeeld kan worden of het nog nodig is om GABA in te zetten. GABA heeft geen effect op de bloedplaatjesaggregatie, maar toch wijst de literatuur uit dat men voorzichtig moet zijn met de combinatie van GABA en bloedverdunners of kruiden met een bloedverdunnend effect zoals ginkgo. De klinische relevantie hiervan is echter onduidelijk.

Slaapstoornissen

Regulier zijn er diverse projecten geïnitieerd om patiënten weer te leren slapen, maar helaas met wisselend of tijdelijk succes. Ook heeft de overheid er alles aan gedaan om het gebruik terug te dringen door bijvoorbeeld de vergoeding van benzodiazepinen streng te reglementeren. Zo worden deze middelen alleen vergoed indien de patiënt behandeld wordt bij de psychiater en meerdere psychofarmaca gebruikt.⁷ De patiënt valt vaak weer terug en verslaving en afhankelijkheid aan de benzodiazepinen is een groot probleem in iedere huisartspraktijk. Is het raadzaam om patiënten jarenlang regulier te behandelen met deze middelen of is het toch raadzamer om te kiezen voor een natuurlijk alternatief? De benzodiazepinen grijpen na goede passage van de bloedhersenbarrière aan in de hersenen op de GABA-A receptor en versterken selectief de werking van GABA waardoor farmacologisch sedatie, slaapbevordering, anxiolyse, spierslappigheid en een anti-convulsief effect ontstaan. Ook treedt er geheugenverlies op.² De benzodiazepinen zijn relatief niet zo heel schadelijk, maar de belangrijkste hinderlijke bijwerking is het geheugenverlies, de vergrote kans op vallen bij met name ouderen en de tolerantie en afhankelijkheid die optreedt bij chronisch gebruik: er is steeds meer nodig voor een vergelijkbaar effect en de patiënt kan nauwelijks meer zonder functioneren. Het besef hiervan bij de patiënt is vaak een reden waarom deze wil stoppen, maar dat geeft in de praktijk vergelijkbare problemen bij afkicken als bij nicotine-afhankelijkheid.⁸ Bij langdurig gebruik treedt dus tolerantie op met de kans op psychische afhankelijkheid en bij stoppen treden ontwenningssymptomen op. Het is de bedoeling dat bij slaapstoornissen deze middelen niet langer dan een paar maanden worden gebruikt, maar in de praktijk gaat men veel te lang door en komt men in een vicieuze cirkel terecht waar men zonder hulp

niet eenvoudig uitkomt. Deze nadelen treden niet op bij complementaire behandelingen en deze verdienen daarom veruit de voorkeur. Temeer omdat er in geval van slapeloosheid in veruit de meeste gevallen geen sprake is van een lichamelijke ziekte. Ook wordt het natuurlijke bioritme ernstig verstoord indien men dagelijks routinematig een benzodiazepine gebruikt om de slaap te kunnen vatten. Bovendien rust de patiënt door het onderdrukken van de REM-slaap niet op een natuurlijke wijze echt goed uit.⁹ Indien het lukt om het benzodiazepinegebruik bij de patiënt af te bouwen, dan kan er worden gekozen om door te gaan met een natuurlijke variant. Daarbij geeft GABA in de praktijk het beste resultaat en weet het terugval veelal te voorkomen. Andere alternatieven zijn melatonine, avena sativa, saffraan, hypericum, melissa, valeriana, tryptofaan of rhodiola. Het voordeel van complementaire behandeling is dat het natuurlijke slaapritme en de REM-slaap niet worden beïnvloed en dat er geen tolerantie, afhankelijkheid en negatieve bijwerkingen zoals bij de benzodiazepinen ontstaan. Tot slot kunnen we concluderen dat we moeten oppassen bij combinaties van reguliere psychofarmaca met natuurlijke alternatieven en dat ervaring en inzicht vereist is om hier verantwoord mee om te gaan. Voor slaapklachten kunnen natuurlijke middelen een betere oplossing zijn voor de patiënt dan de reguliere benzodiazepinen en zijn de risico's op complicaties aanzienlijk kleiner. 

* voedingsgeneeskunde.nl/podcasts

Drs. Han Siem is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en de-vitamineapothek.nl** en bij het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is specialist op het gebied van interacties tussen reguliere en complementaire geneesmiddelen. Bij de Huizer Apotheek en Vitamineapothek wordt standaard gecontroleerd op complementaire interactie.

REFERENTIES

voedingsgeneeskunde.nl/vg-23-3/psychofarmaca-en-voedingssupplementen