

DR. E.R. HEERDINK, farmaco-epidemioloog

- 2 *Welke geneesmiddelen hebben een negatieve werking op elkaar?*
- 3 *Wat zijn de effect(en) van vrij verkrijgbare geneesmiddelen en voedingssupplementen op de reguliere medicatie?*

Inleiding

Kennis over geneesmiddeleninteracties is over het algemeen afkomstig uit de praktijk. Klinisch onderzoek dat wordt gedaan voor registratie van een geneesmiddel levert weinig tot geen informatie op over interacties met andere middelen, omdat dergelijke studies in het algemeen te klein zijn om relatief zeldzame interacties te zien, en omdat het gebruik van andere geneesmiddelen in klinische studies vaak een exclusiecriteria is.^[21] Pas nadat een middel in de praktijk is gebruikt door echte patiënten, met comorbiditeit en comediatie, wordt meestal door casuïstiek meer bekend over interacties tussen geneesmiddelen. In een aantal gevallen is ook de farmacologische achtergrond van de interactie bekend, wat kan leiden tot studies naar de effecten binnen een groep geneesmiddelen.

In Nederland is een goed systeem van geneesmiddelenbewaking. De meeste mensen maken gebruik van één apotheek om hun receptgeneesmiddelen op te halen. Hierdoor is het mogelijk om een vrijwel volledige medicatiehistorie op te bouwen, met informatie over de geneesmiddelen voorgeschreven door alle behandelende artsen van een patiënt. Zo is het mogelijk om met behulp van een geneesmiddelen-databank potentiële interacties te detecteren, en zo nodig te corrigeren.

Er is slechts weinig bekend over de incidentie van potentiële geneesmiddeleninteracties in Nederland. Buurma en collega's vonden dat in 0,8% van alle voorschriften er door een apotheker een actie werd ondernomen naar aanleiding van een gedetecteerde geneesmiddeleninteractie.^[22] Men zou kunnen stellen dat dit de ondergrens is van de incidentie van klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. Hoe vaak *potentiële* interacties voorkomen waar geen actie op volgt, is onbekend. In een studie uitgevoerd in Denemarken werd gevonden dat een derde van mensen die

geneesmiddelen gebruikte, meer dan één middel tegelijkertijd gebruikte en dat hiervan 15% blootgesteld was aan een potentiële geneesmiddeleninteractie. Onder de mensen van boven de 60 jaar steeg het aantal personen met een potentiële interactie tot 25-36%.^[23] In Zweden zijn soortgelijke getallen gevonden met in totaal 13,6% van alle prescripties waarbij sprake was van een mogelijke interactie. In 1,4% van de gevallen werd deze interactie ook beoordeeld als klinisch relevant met mogelijk ernstige gevolgen.^[24] Gezien de vergelijkbaarheid van de gezondheidszorg en geneesmiddelenvoorziening in Denemarken, Zweden en Nederland is het te verwachten dat potentiële interacties in Nederland in dezelfde orde van grootte voorkomen. Het is echter wenselijk dat er meer onderzoek wordt gedaan naar het werkelijk optreden van geneesmiddeleninteracties in de praktijk en de negatieve gevolgen daarvan.

Zelfzorggeneesmiddelen

Het gebruik van zelfmedicatie – dat zijn vrij verkrijgbare geneesmiddelen waarvoor geen recept nodig is – is hoog in Nederland. Zo'n 40% van de Nederlanders geeft desgevraagd aan in de afgelopen veertien dagen een zelfzorggeneesmiddel te hebben gebruikt.^[25] Zelfzorggeneesmiddelen zijn op een groot aantal plaatsen verkrijgbaar: in de apotheek, maar ook in drogisterijen, supermarkten en sinds 2005 zelfs op plaatsen als benzinestations. De Nederlandse apotheken gebruiken systemen om potentiële geneesmiddeleninteracties te detecteren. Deze controle wordt echter slechts toegepast op geneesmiddelen die op recept worden afgeleverd via de eigen apotheek. Slechts in enkele gevallen wordt ook medicatiebewaking gedaan op zelfzorgmiddelen die via de apotheek worden verstrekt, maar op middelen die via de andere kanalen door patiënten worden aangeschaft, is geen controle mogelijk.

De gedachte dat een zelfzorggeneesmiddel per definitie ongevaarlijk is, is onjuist. Het toelaten van een geneesmiddel op de markt als zelfzorgmiddel is gebaseerd op een afweging van voor- en nadelen van een middel, en heeft tegenwoordig ook vaak te maken met beleidsmatige en economische afwegingen. Ook zelfzorggeneesmiddelen hebben bijwerkingen en kunnen interacties vertonen met andere zelfzorgmiddelen en met receptgeneesmiddelen. De sterkte van vrij verkrijgbare middelen is in het

algemeen dan wel lager dan die van receptgeneesmiddelen, daar staat tegenover dat het gebruik, en dus de dosering, door de patiënt zelf bepaald wordt. Bewust of onbewust gebruik kan daardoor leiden tot hoge doseringen met klinisch relevante implicaties.

De verschillende vormen van geneesmiddelinteractie (duplicatie van effecten, tegenwerking van effecten en verandering van effecten) kunnen alledrie voorkomen bij zelfzorggeneesmiddelen. Duplicatie ontstaat doordat patiënten zelfzorggeneesmiddelen in het algemeen gebruiken ter bestrijding van symptomen, en de indicatie van reguliere middelen anders lijkt. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een patiënt diclofenac krijgt voorgeschreven vanwege reumatoïde artritis, en tegelijkertijd regelmatig ibuprofen, gekocht bij de drogist, gebruikt wegens hoofdpijn. Een voorbeeld van tegenwerking van effecten is het gebruik van NSAID's door patiënten die wegens hartfalen behandeld worden met lisdiuretica. Bekend is dat NSAID's de werking van diuretica sterk verminderen en dat dit met name bij hartfalen tot ernstige ontregeling van de vochthuishouding kan leiden.^[26] Ook vrij verkrijgbare NSAID's, (diclofenac, ibuprofen, en naproxen) kunnen tot deze interactie leiden. Verandering van de effecten ontstaat veelal door farmacokinetische interactie. H₂-receptorantagonisten zoals ranitidine binden zich reversibel aan het cytochroom P450-leverenzymstelsel, waardoor afbraak van een aantal geneesmiddelen langzamer gaat. Dit geeft theoretisch een kans op een toegenomen effect, hoewel dit zelden klinisch relevant is. Echter, bij zelfmedicatie met bijvoorbeeld een middel als ranitidine is minder zicht op de dosis die de patiënt inneemt, waardoor er een grotere kans is dat de effecten wel degelijk optreden.

In het algemeen kan gesteld worden dat zelfzorggeneesmiddelen geen ernstiger interacties kunnen veroorzaken dan geneesmiddelen op recept, maar dat er doordat bij artsen en apothekers vaak onbekend is of en in welke dosering deze middelen worden gebruikt, vaak onvoldoende zicht is op de gevolgen. Tabel 3.6 geeft een overzicht van de mogelijke interacties met schadelijke gevolgen met de middelen die op dit moment in Nederland vrij verkrijgbaar zijn.

antacida

algeldraat, algeldraat/
magnesium(hydr)oxide Gelijktijdige inname van o.a. tetracyclinen, digoxine, ijzer, isoniazide of ciprofloxacine kan de resorptie van deze middelen aanzienlijk verminderen. Door verhoging van de pH van de urine kan de plasmaspiegel van kinidine stijgen via toegenomen tubulaire resorptie.

calciumcarbonaat/
magnesiumcarbonaat Gelijktijdige inname van o.a. tetracyclinen, chinolonen, digoxine of ijzer kan de resorptie van deze middelen aanzienlijk verminderen. Calcium en magnesiumzouten kunnen de opname van fosfaten bemoeilijken.

H₂-receptorantagonisten

famotidine, ranitidine Doordat H₂-receptorantagonisten de pH in de maag verhogen, kan de resorptie van andere geneesmiddelen toenemen of afnemen (bijv. ketoconazol, itraconazol). Sucralfaat en antacida remmen de resorptie van famotidine. Er zijn meldingen van patiënten bij wie de theofylline-plasmaspiegel belangrijk was toegenomen bij gebruik van ranitidine.

anti-emetica

domperidon Fenothiazinen of andere neuroleptica verhogen de kans op extrapiramidale bijwerkingen. Combinatie met CYP-3A4-remmers zoals enkele macrolide antibiotica (met name erytromycine), imidazolantimycotica, fluoxetine, hiv-proteaseremmers, ciclosporine en grapefruitsap kan resulteren in een hogere bloedspiegel van domperidon. Bij gelijktijdige toediening met ketoconazol (sterke CYP-3A4-remmer) is een geringe verlenging van het QT-interval (circa 10 ms) waargenomen.

laxantia

bisacodyl, senna,
sennosiden,
natriumpicosulfaat Het kaliumverlies veroorzaakt door andere geneesmiddelen, kan worden versterkt. Bij langdurig gebruik kan de werking van hartglycosiden worden versterkt door het optredende kaliumverlies.

lactulose De werking van geneesmiddelen met een pH-afhankelijke afgifte kan worden beïnvloed. Lactulose kan invloed hebben op de INR. Gelijktijdig gebruik met anticoagulantia kan de mate van ontstolling versterken.

psylliumzaad/vezels Middelen die cellulose bevatten kunnen hartglycosiden, salicylaten, coumarinederivaten en nitrofurantoïne binden. Men adviseert minimaal twee uur tussen het innemen van psylliumzaad en de overige medicatie aan te houden.

hoestmiddelen

dextromethorfan Niet gelijktijdig gebruiken met een MAO-remmer, aangezien in enkele gevallen ernstige bijwerkingen (hypertensie, hyperpyrexie, coma) zijn opgetreden. Bij gelijktijdig gebruik van alcohol of sedativa kan het sederend effect van dextromethorfan worden versterkt.

analgetica

diclofenac, ibuprofen, Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd zijn verlengd. Gelijktijdig gebruik met andere prostaglandinesynthetaseremmers, naproxen, SSRI's en corticosteroiden vergroten gastro-intestinale complicaties (met acetylsalicylzuur/ name ouderen zijn hiervoor gevoelig). De plasmaspiegel van lithium en carbasalaatcalcium methotrexaat (verhoogde toxiciteit) kan worden verhoogd. Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan leiden tot een verhoogd plasmakaliumgehalte. NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen (diuretica, β -blokkers, RAAS-remmers) verminderen, vooral bij nierfunctiestoornissen en langerdurend gebruik. NSAID's kunnen de nefrotoxiciteit van ciclosporine doen toenemen en de plasmaspiegel van digoxine en fenytoïne verhogen.

paracetamol Bij langdurig gebruik en in hoge dosering kan de werking van orale anticoagulantia worden versterkt. Bij chronisch alcoholgebruik en bij gebruik van enzyminducerende middelen zoals barbituraten kan reeds bij therapeutische doseringen hepatotoxiciteit optreden door versnelde en verhoogde vorming van toxische metabolieten. Bij gelijktijdig chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine komt neutropenie vaker voor, vermoedelijk door een verminderd metabolisme van zidovudine.

middelen bij nicotineafhankelijkheid

nicotine Roken verhoogt de metabolische activiteit van CYP-1A2. Ophouden met roken, al dan niet gevolgd door nicotinesubstitutietherapie, kan daardoor de individuele respons op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zoals cafeïne, paracetamol, lidocaïne, benzodiazepines, oestrogenen, theofylline, imipramine, clomipramine, pentazocine, tacrine, clozapine en ropinirol veranderen en kan aanpassing van de dosering noodzakelijk maken. Men dient vooral opletend te zijn bij een veranderde insulinerespons.

Tabel 3.6 Overzicht van bekende potentieel schadelijke interacties met zelfzorggeneesmiddelen^[27]

Vitamines, voedingssupplementen, en kruidenmiddelen

Naast geneesmiddelen, al dan niet op recept, worden in grote mate vitamines, mineralen, voedingssupplementen en kruidenmiddelen gebruikt. Ook deze kunnen in sommige gevallen interacties geven met geneesmiddelen, zij het in het algemeen in mindere mate dan andere geneesmiddelen.

Wat betreft de vitamines en mineralen is het van belang een aantal interacties te noemen. Vitamine B6 geeft een versnelde afbraak van levodopa, wat bestreden kan worden met decarboxylaseremmers. Vitamine C kan in grote hoeveelheden de zuurgraad van de urine verhogen, waardoor excretie van sommige geneesmiddelen verandert. Vitamine D kan in combinatie met hartglycosiden leiden tot hartritmestoornissen, vooral bij calciumsuppletie. De effectiviteit van verapamil en mogelijk ook van andere calciumantagonisten kan verminderen bij toediening van calcium in grote hoeveelheden of in combinatie met vitamine D. Kaliumpreparaten als voedingssupplement kunnen bij gebruik met spironolacton, triamteren en amiloride leiden tot ernstige hyperkaliëmie.

Hoewel er een aantal interacties met kruidengeneesmiddelen is beschreven, is goede literatuur hierover schaars.^[28] Sint-janskruid, of hypericum, wordt gebruikt bij depressie en is een van de best onderzochte kruidengeneesmiddelen. Sint-janskruid verhoogt de activiteit van cytochroom-P₄₅₀-enzymen en geeft daardoor interacties met geneesmiddelen die door hetzelfde enzymstelsel worden gemetaboliseerd. Met name in combinatie met andere antidepressiva geeft het risico op serotoninesyndroom. Kava is een middel dat wordt gebruikt als anxiolyticum. Het heeft dopaminerge effecten en beïnvloedt de behandeling met levodopa. Ginseng wordt voor vele toepassingen gebruikt. Er zijn verschillende casussen beschreven van interacties met warfarine en MAO-remmers. Een onderliggend mechanisme is echter nog onduidelijk. Interacties van geneesmiddelen met andere kruidenmiddelen zoals knoflook, ginkgo en echinacea zijn slechts als casuïstiek beschreven en dienen verder onderzocht te worden.

Concluderend kan worden gesteld dat er relatief veel bekend is over de interacties tussen geneesmiddelen en zelfzorgmiddelen, maar dat potentiële interacties vaak niet gezien worden, doordat onbekend is dat de patiënt de zelfzorgmiddelen gebruikt. Wat betreft interacties met voedingssup-

plementen en kruidenmiddelen is nog veel onderzoek nodig. Daarbij is het extra lastig om goed inzicht in te krijgen in het gebruik van dergelijke middelen, aangezien ze door veel gebruikers niet als 'geneesmiddelen' worden gezien, en dus onvermeld blijven bij navragen naar gebruik van comedicaatie.