



## Interacties tussen voeding en geneesmiddelen

G. van den Brink 

Informatorium voor Voeding en Diëtetiek (december 2005)

### Samenvatting

In een aantal gevallen is de voeding of het dieet van een patiënt/cliënt van invloed op het therapeutische effect van een geneesmiddel. Bij dergelijke interacties kan onderscheid worden gemaakt in twee typen mechanismen: farmacokinetisch en farmacodynamisch. In het eerste geval betreft het processen waarbij de hoeveelheid geneesmiddel in het bloed verandert. Zo wordt de opgenomen hoeveelheid van een aantal antibiotica verminderd door gelijktijdig gebruik van bepaalde voedingsbestanddelen. Bij farmacodynamische interacties beïnvloedt voedsel de feitelijke werking van een geneesmiddel. Een belangrijke interactie waarbij onder meer een farmacodynamisch mechanisme een rol speelt, is de 'kaasreactie'. Deze complicatie kan optreden bij gebruik van sommige antidepressiva (oude MAO-remmers) in combinatie met tyraminerijke voeding (bijv. oude kaas).

Ook het omgekeerde kan het geval zijn: het geneesmiddel heeft een ongewenste invloed op de voedingstoestand. Een belangrijk voorbeeld hiervan zijn de effecten op lichaamsgewicht, bloedsuiker en bloedvetten van sommige in de psychiatrie gebruikte geneesmiddelen.

De diëtist dient op de hoogte te zijn van de belangrijkste processen die zich op het grensvlak van zijn/haar vak met dat van de farmacotherapie afspelen. Met dit inzicht kan een zinvolle bijdrage worden geleverd aan de totale behandeling van de patiënt.

### Inhoud

- [1. Inleiding](#)
- [2. De werking van geneesmiddelen](#)
- [3. De invloed van voeding op geneesmiddelen](#)
- [4. De invloed van geneesmiddelen op voeding en voedselinname](#)
- [5. De rol van de diëtist](#)
- [Literatuur](#)

### 1. Inleiding

Het belang van interacties tussen geneesmiddelen onderling wordt al een aantal decennia door velen onderkend. In elke Nederlandse apotheek is een geautomatiseerd medicatiebewakingssysteem aanwezig dat onder meer ongewenste interacties tussen geneesmiddelen signaleert. De interacties tussen voeding en geneesmiddelen krijgen daarentegen veel minder aandacht. In een aantal gevallen is dat niet terecht: voeding en dieetvoorschriften enerzijds en geneesmiddelen anderzijds kunnen elkaar danig in de wielen rijden. De bedoeling van dit hoofdstuk is een inventarisatie te geven van deze problematiek. Gekozen is voor een indeling op basis van de verschillende processen die een rol kunnen spelen. De achtergrond hiervan is de visie dat het pas zinvol is over een bepaalde wisselwerking te spreken op het moment dat duidelijk is wat het achterliggende mechanisme is.

### 2. De werking van geneesmiddelen

Als een geneesmiddel wordt ingenomen, is er sprake van een wederzijdse beïnvloeding tussen de ingenomen stof en het lichaam. Het gaat hierbij om tweerichtingsverkeer.

- De farmacodynamiek beschrijft de manier waarop een stof, bijvoorbeeld een geneesmiddel, het lichaam beïnvloedt. Bij de farmacodynamiek gaat het vooral om het werkingsmechanisme van een middel. Doorgaans betreft het processen op moleculair niveau.
- De farmacokinetiek houdt zich bezig met alles wat het lichaam met het geneesmiddel doet. Het gaat hierbij om processen zoals absorptie, verdeling, metabolisme (omzetting) en uitscheiding.


De wisselwerking tussen voeding en geneesmiddelen kan zich zowel op farmacokinetisch als op farmacodynamisch niveau afspelen.

#### 2.1. Farmacodynamiek

Van veel geneesmiddelen wordt aangenomen dat de werking via receptoren tot stand komt. Receptoren zijn specifieke eiwitstructuren, vaak in een celmembraan. Zij reageren met bepaalde lichaamseigen stoffen (bijv. een hormoon of een neurotransmitter (overdrachtsstof)). Als een dergelijke stof de receptor bezet, leidt dat via een opeenvolging van intracellulaire processen tot een bepaald effect.

Synthetische stoffen, zoals geneesmiddelen, kunnen voor dezelfde receptoren affiniteit bezitten. Sommige geneesmiddelen zullen daardoor eenzelfde intracellulair proces in gang zetten als de fysiologische stof. De werking van de endogene overdrachtsstof, het hormoon of de neurotransmitter, wordt hierbij versterkt. We spreken dan van een agonist.

Behalve agonisten zijn er ook antagonist. Hierbij gaat het middel wel op de receptor 'zitten', maar veroorzaakt geen intracellulaire reactie. De betrokken receptor wordt geblokkeerd en de werking van de endogene overdrachtsstof (neurotransmitter) wordt tegengegaan, geantagoniseerd.

Een ander belangrijk aangrijpingspunt voor geneesmiddelen zijn de enzymen in het menselijk lichaam. Zo worden bij verschillende vormen van pijn geneesmiddelen toegepast die de vorming van prostaglandinen remmen. Prostaglandinen zijn, samen met andere stoffen, verantwoordelijk voor de pijn en de andere verschijnselen bij een ontstekingsproces. Middelen zoals diclofenac (Voltaren®) en ibuprofen (Brufen®) behoren tot de groep van de niet-steroïde anti-inflammatoire drugs (NSAID's).  Zij remmen het enzym cyclo-oxygenase en voorkomen zo de vorming van ontstekingsmediatoren.

#### 2.2. Farmacokinetiek

Processen die van belang zijn voor de farmacokinetiek zijn: absorptie, verdeling, metabolisme en uitscheiding.

##### 2.2.1. Absorptie

De meest gebruikelijke toedieningsweg voor geneesmiddelen is de orale route. Tablet, dragee en capsule zijn veelvoorkomende toedieningsvormen. Na passage van de slokdarm komt de doseervorm in de maag terecht. Meestal vindt hier een gedeeltelijke desintegratie plaats. Factoren die dit proces

beïnvloeden, zijn de zuurgraad in de maag en de peristaltiek. De werkzame stof die zich in de doseervorm bevindt, komt vrij. Voor de meeste geneesmiddelen is opname vanuit de maag verwaarloosbaar. De belangrijkste absorptieplaats is de dunne darm. Dit wordt vooral veroorzaakt door het zeer grote oppervlak ter plekke. De snelheid waarmee het geneesmiddel vanuit de maag de dunne darm bereikt, bepaalt dan ook voor een belangrijk deel de snelheid waarmee de stof wordt opgenomen.

### Maagontlediging

Voedsel, vooral vet voedsel, remt de maagontledigingssnelheid. Andere factoren die een remmende werking op deze passage hebben, zijn misselijkheid, migraine, een maagzweer (ulcus ventriculi) en pijn. Geneesmiddelen die de werking van de parasympathicus blokkeren (sommige antiparkinsonmiddelen, sommige antidepressiva, promethazine enz.) en morfineachtige pijnstillers remmen eveneens de maagontledigingssnelheid. De opnamesnelheid van gelijktijdig gebruikte andere geneesmiddelen wordt daardoor vertraagd.

Geneesmiddelen die de maagontlediging versnellen (prokinetica) zijn onder meer metoclopramide (Primperan<sup>®</sup>), domperidon (Motilium<sup>®</sup>, Gastrocure<sup>®</sup>), cisapride (Prepulsid<sup>®</sup>) en het antibioticum erythromycine.

### Vrijkomen van het geneesmiddel

Na uiteenvallen van de toedieningsvorm van het geneesmiddel komt het geneesmiddel vrij in het lumen van het maag-darmkanaal. Om vanuit het darm-lumen het bloed te bereiken dient de stof oplosbaar te zijn in de darmsappen. Vervolgens dienen de semi-permeabele membranen van de darmwandcellen nog te worden gepasseerd. Er zijn twee processen waardoor een stof kan worden opgenomen: passieve diffusie en actief transport.

De meeste geneesmiddelen en voedingsstoffen worden via passieve diffusie opgenomen: de moleculen migreren van de oplossing met de hoogste concentratie (het darm-lumen) naar een oplossing met een lagere concentratie (het capillaire bloedvat in de darmvlok). De fosfolipidemembranen van de epiteelcellen van de dunne darm vormen de te passeren barrière.

Actief transport is een proces dat in principe ook tegen een concentratiegradiënt in kan plaatsvinden (dus van een oplossing met een lage naar een met een hoge concentratie) en vergt dus energie. Verschillende ionen, vitaminen, suikers en aminozuren worden door middel van actieve transportmechanismen vanuit het lumen van het maag-darmkanaal in de epiteelcellen opgenomen. Hierna diffundeert de verbinding naar de bloedbaan.

### 'First pass'-effect

Vanuit de capillaren van de darmvlokken wordt het bloed via de poortader naar de lever getransporteerd. De lever kan de zojuist opgenomen geneesmiddelmoleculen vervolgens aan een chemische bewerking blootstellen. Of en in welke mate dit gebeurt, hangt af van de chemische structuur van het betrokken middel. Sommige stoffen worden onveranderd doorgelaten. Andere verbindingen worden voor vrijwel honderd procent in een andere chemische structuur omgezet. Deze presystemische omzetting wordt 'first pass'-metabolisme of 'first pass'-effect genoemd. Ook in de darmmucosa kunnen geneesmiddelen overigens al chemisch worden omgezet onder invloed van de aldaar aanwezige enzymen (m.n. CYP3A4, zie par. 2.2.3).

#### 2.2.2. Verdeling

Als een stof eenmaal in de bloedcirculatie terecht is gekomen, zal die zich van daaruit snel verder over het lichaam verspreiden. De mate waarin en de manier waarop een stof zich over het lichaam verdeelt, hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van het betrokken middel (o.a. vetoplosbaarheid en binding aan eiwitten).

#### 2.2.3. Metabolisme

Het belangrijkste orgaan voor de chemische omzetting van geneesmiddelen, het metabolisme, is de lever. De enzymsystemen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme, zijn vooral te vinden in het gladde endoplasmatische reticulum van de levercellen. De wijze waarop een verbinding wordt gemodificeerd onder invloed van de leverenzymen hangt af van de chemische structuur.

De voor de omzetting van geneesmiddelen belangrijkste groep enzymen worden nader aangeduid met een combinatie van een cijfer, een letter en een cijfer achter het voorvoegsel CYP (= cytochroom P450). Voorbeelden zijn CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C19. De verschillende enzymen zijn redelijk substraatspecifiek. Zo vindt de hydroxylering van het ene geneesmiddel plaats onder invloed van CYP2D6, van een ander via CYP3A4.

### Enzyminductie en -inhibitie

De activiteit van de metaboliserende leverenzymen kan door een aantal stoffen, zowel geneesmiddelen als bestanddelen van de voeding, worden verhoogd. Indien dit het geval is, spreekt men van enzyminductie. De stof die dit proces veroorzaakt, is de inductor. Bij chronische blootstelling van de lever aan een inductor stijgt de hoeveelheid van een bepaald type metaboliserend enzym. Er is hierbij sprake van stimulatie van de eiwitsynthese in de levercel. De eliminatiehalveringstijd ( $t_{1/2}$ ) van een geneesmiddel dat door het betrokken enzym wordt afgebroken, kan hierdoor worden verkort.

Indien de activiteit van het enzymstelsel wordt geremd, is er sprake van enzyminhibitie. Dit kan resulteren in vertraagde uitscheiding van een geneesmiddel en een verlenging van de halveringstijd van een geneesmiddel. In tegenstelling tot inductie kan inhibitie al direct optreden. Er behoeven immers geen nieuwe enzymen te worden gesynthetiseerd.

#### 2.2.4. Renale eliminatie

De glomeruli van de beide nieren laten zowel lipofiele als hydrofiele verbindingen uit het bloed door. Lipofiele geneesmiddelen worden echter vanuit de voorurine weer grotendeels in de niertubuli teruggeresorbeerd. Van renale eliminatie is dan geen sprake.

Een aantal belangrijke geneesmiddelen wordt grotendeels of geheel via de nieren uit het lichaam verwijderd. Te denken valt onder meer aan digoxine (Lanoxin<sup>®</sup>), lithium (Litharex<sup>®</sup>, Priadel<sup>®</sup>, Camcolit<sup>®</sup>) en verschillende antibiotica. Bij verslechtering van de nierfunctie neemt de eliminatiesnelheid af en kan de concentratie te hoog worden. Dit kan leiden tot een intoxicatie.

Een verandering van de pH van de voorurine kan de dissociatiegraad, en daarmee de uitscheidingsnelheid van zwak zure of zwak basische geneesmiddelen beïnvloeden.

## 3. De invloed van voeding op geneesmiddelen

### 3.1. Farmacodynamische interacties

#### 3.1.1. Beïnvloeding van de bloedstolling

Een voorbeeld van een farmacodynamische interactie is de wisselwerking tussen de antistollingsmiddelen acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) en fenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) enerzijds en vitamine K anderzijds. Voor de synthese van een viertal stollingsfactoren is vitamine K nodig. De antistollingsmid-delen verdringen vitamine K waardoor de desbetreffende stollingsfactoren minder gevormd worden en de stolbaarheid van het bloed afneemt. De genoemde geneesmiddelen worden onder meer toegepast bij trombose, boezemfibrilleren en hartklepproblemen.

Voor zover er onderzoek is verricht, komt naar voren dat een toename van de dagelijkse hoeveelheid vitamine K met 250 tot 1000 microgram kan leiden tot een vermindering van het effect van de ontstollingstherapie (Bovill e.a., 2004). Overigens zijn voedingssupplementen met betrekking tot vitamine K waarschijnlijk een groter probleem dan fluctuaties in de dagelijkse voeding. In sommige multivitaminereparaten zit een aanzienlijke hoeveelheid vitamine K (bijv. in Davitamon Calcium, D en K, AOV Ortho-basis en Orthica Soft Multiple).

Het omgekeerde, dus bloedingen bij verminderde vitamine-K-inneming, wordt zelden gezien.

Aanbevolen wordt om de dagelijkse fluctuaties in vitamine-K-inneming bij gebruikers van antistollingsmiddelen beperkt te houden.

### 3.1.2. Interactie tussen tyramine en MAO-remmers

De interactie tussen MAO-remmers en tyramine uit de voeding is waarschijnlijk het bekendste voorbeeld van een geneesmiddel-voedingprobleem. De zogenaamde 'kaasreactie' is frequent beschreven bij toepassing van de oudere MAO-remmers (o.a. fenelzine (Nardil<sup>®</sup>) en tranylcypromine (Parnate<sup>®</sup>)) in combinatie met tyraminerijke voeding (bijv. oude kaas, vandaar de benaming). In Nederland worden de genoemde middelen incidenteel gebruikt bij de behandeling van depressieve patiënten die onvoldoende met de meer gangbare antidepressiva te behandelen zijn.

Moclobemide (Aurorix<sup>®</sup>) en selegiline (Eldepryl<sup>®</sup>) zijn selectieve MAO-remmers. Moclobemide remt het enzym MAO-A en wordt bij de behandeling van depressie gebruikt. Selegiline is een MAO-B-remmer en wordt toegepast bij de ziekte van Parkinson. Het verschil tussen deze beide nieuwere middelen en de oudere MAO-remmers is dat de nieuwere middelen slechts een van de twee vormen van het enzym monoamineoxidase (MAO) remmen. Tyramine kan door beide subtypes, dus zowel door MAO-A als door MAO-B worden afgebroken. Bij remming van de ene vorm blijft er nog voldoende capaciteit over om het aanbod aan tyramine te verwerken.

Het is niet nodig om gebruikers van moclobemide of selegiline op een tyraminebeperkt dieet te zetten. Een waarschuwing om excessieve hoeveelheden tyraminerijk voedsel te vermijden is echter wel op zijn plaats.

Meer informatie over dit onderwerp is te vinden in het hoofdstuk Voedingsadviezen bij gebruik van een MAO-remmer (Dieetleer XXIIIa).

### 3.1.3. Interacties tussen alcohol en geneesmiddelen

#### Versterking van de versuffende werking


Indien een patiënt een geneesmiddel gebruikt dat een dempende (versuffende, sederende) werking heeft op het centrale zenuwstelsel, leidt gebruik van alcohol tot een versterkt effect. Belangrijke geneesmiddelen in dit opzicht zijn de volgende.

- Benzodiazepines: veelgebruikte middelen bij slaapstoornissen, angst en spanning. Veelgebruikt zijn temazepam (Normison<sup>®</sup>), oxazepam (Seresta<sup>®</sup>) en diazepam (Valium<sup>®</sup>, Stesolid<sup>®</sup>).
- Sommige antidepressiva, met name amitriptyline (Sarotex<sup>®</sup>, Tryprizol<sup>®</sup>), clomipramine (Anafranil<sup>®</sup>), imipramine, trazodon (Trazolan<sup>®</sup>) en mirtazapine (Remeron<sup>®</sup>).
- Antipsychotica, onder andere haloperidol (Haldol<sup>®</sup>) en olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>).
- De meeste van morfine afgeleide pijnstillers, o.a. morfine, buprenorfine (Temgesic<sup>®</sup>), fentanyl (Durogesic<sup>®</sup>) en pentazocine (Fortral<sup>®</sup>).

In het algemeen wordt op het etiket van een dergelijk geneesmiddel vermeld dat het de rijvaardigheid beïnvloedt en dat combinatie met alcoholgebruik gevaarlijk kan zijn.

#### Overige interacties met alcohol

Een middel dat soms gebruikt wordt als hulpmiddel in de behandeling van alcoholisme is disulfiram (Antabus<sup>®</sup>, Refusal<sup>®</sup>). De werking berust op remming van de afbraak van acetaldehyde, een afbraakproduct van alcohol. Door de hogere concentratie acetaldehyde in het bloed treden onaangename verschijnselen op (o.a. rood gelaat, bonzende hoofdpijn, misselijkheid, braken en hartkloppingen). Sommige geneesmiddelen hebben ook

invloed op de afbraak van acetaldehyde.  In combinatie met alcohol kan dit incidenteel leiden tot een 'disulfiram-effect'. Het betreft onder meer metronidazol (Flagyl<sup>®</sup>), een middel dat bij onder meer schimmelinfecties en infecties door bepaalde bacteriën wordt gebruikt.

Alcohol kan irriterend werken op het maagslijmvlies. Indien tegelijkertijd geneesmiddelen worden gebruikt die een dergelijk effect hebben, wordt dit effect versterkt. Met name van belang in dit opzicht zijn de NSAID's zoals diclofenac (Voltaren<sup>®</sup>) en ibuprofen (o.a. Brufen<sup>®</sup>, Nurofen<sup>®</sup>).

De bloedsuikerverlagende werking van geneesmiddelen gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus kan door alcohol worden versterkt ([Stockley, 2002](#)).

### 3.2. Farmacokinetische interacties

Het betreft hier processen waarbij voedsel of bestanddelen daaruit de absorptie, de verdeling of de eliminatie van geneesmiddelen beïnvloedt of beïnvloeden. Of er werkelijk sprake zal zijn van een klinisch relevante farmacokinetische interactie hangt van twee factoren af:

- de mate waarin het farmacokinetische proces wordt beïnvloed;
- de therapeutische breedte van het geneesmiddel.

De 'therapeutische breedte' is het (plasma)concentratiegebied waarin een geneesmiddel effectief is, en niet of weinig toxisch. Lithium bijvoorbeeld, een geneesmiddel dat onder meer bij bipolaire (= manisch-depressieve) stemmingsstoornissen wordt toegepast, heeft een therapeutische breedte van ongeveer 0,6-1,0 mmol/l. Concentraties lager dan 0,4 mmol/l zijn (vrijwel) niet werkzaam. Bij concentraties boven 1,0 à 1,2 mmol/l treden al snel ernstige vergiftigingsverschijnselen op. Lithium is daardoor een stof met een nauwe (kleine) therapeutische breedte. Kleine veranderingen van de concentratie kunnen tot klinisch relevante effecten leiden. Hierdoor zijn dergelijke geneesmiddelen extra gevoelig voor wisselwerkingen met andere geneesmiddelen of voeding. Enkele voorbeelden van geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte staan in tabel 1.

Tabel 1 Enkele geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte.

geneesmiddelengroep	preparaat	toepassing(en)
luchtwegverwijdende middelen	theofylline (o.a. Theolair <sup>®</sup> , Euphyllin <sup>®</sup> )	(ernstig) astma, COPD
stemmingsstabiliserende middelen	lithium (Camcolit <sup>®</sup> , Litarex <sup>®</sup> , Priadel <sup>®</sup> )	bipolaire stemmingsstoornis
hartglycosiden	digoxine (Lanoxin <sup>®</sup> )	boezemfibrilleren, hartfalen
antistollingsmiddelen	acenocoumarol (Sintrom <sup>®</sup> ), fenprocoumon (Marcoumar <sup>®</sup> )	o.a. trombose, boezemfibrilleren, hartklepstoornissen
anti-epileptica	fenytoïne (Diphantoïne <sup>®</sup> , Epanutin <sup>®</sup> )	epilepsie
immunosuppressiva	tacrolimus (Prograft <sup>®</sup> ), ciclosporine (Neoral <sup>®</sup> , Sandimmune <sup>®</sup> )	o.a. orgaantransplantatie, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn

#### 3.2.1. Invloed van voeding op de absorptie van geneesmiddelen

Veel geneesmiddelen dienen meermalen per dag te worden ingenomen. Vaak wordt aanbevolen om ze tijdens of direct na de maaltijd in te nemen. Hieraan liggen twee overwegingen ten grondslag.

- Door de geneesmiddeltoediening aan de maaltijdfrequentie te koppelen zal het innemen minder snel vergeten worden. Innemen tijdens de maaltijd verbetert de therapietrouw.
- Sommige geneesmiddelen (bijv. diclofenac (Voltaren<sup>®</sup>), levodopa (Sinemet<sup>®</sup>, Madopar<sup>®</sup>), bromocriptine (Parlodel<sup>®</sup>), antibiotica en kaliumzouten, veroorzaken frequent misselijkheid. Voor zover deze bijwerking samenhangt met een direct effect op het maagslijmvlies, kan gelijktijdig innemen met voedsel de klachten verminderen.

Voor de meeste geneesmiddelen geldt dat innemen tijdens de maaltijd resulteert in afname van de opnamesnelheid. Dat wordt veroorzaakt doordat de maag wordt gevuld met voedsel, het maagsap zijn werk doet en de voedselbrij in kleine brokken via de pylorus aan het duodenum doorgegeven wordt. Ook het geneesmiddel bereikt hierdoor later het duodenum dan wanneer het 'op de nuchtere maag' zou zijn ingenomen. Aangezien voor veel stoffen de dunne darm de belangrijkste opnameplaats is, zal de stof later de bloedbaan bereiken. De intrede van de werking is verlaat. Dit is overigens slechts zelden een bezwaar: vaak worden geneesmiddelen chronisch gegeven met het doel om via tamelijk constante concentraties in het bloed een voortdurende inwerking op het lichaam te hebben. Een snelle werkingsinzet is hierbij absoluut niet van belang en kan zelfs ongewenst zijn in verband met bijwerkingen.

In enkele situaties worden geneesmiddelen echter gegeven met het doel zo snel mogelijk effect te bewerkstelligen. Te denken valt hierbij aan pijnstillers en slaapmiddelen. De werkingsinzet van een eenvoudige pijnstiller zoals paracetamol wordt aanzienlijk vertraagd door innemen op een 'volle' maag: het wordt gebonden aan voedingsvezels.

De totaal opgenomen hoeveelheid van een geneesmiddel wordt in de meeste gevallen niet noemenswaardig beïnvloed. Er zijn echter enkele belangrijke uitzonderingen (zie tabel 2).

**Tabel 2** Enkele geneesmiddelen waarvan de opgenomen hoeveelheid door voeding wordt verminderd.

geneesmiddelengroep	preparaat	voedingsbestanddeel	wisselwerking	mogelijk gevolg
antibiotica	tetracycline	o.a. calcium en ijzer	in de darm wordt een slecht oplosbaar complex gevormd	verminderde werkzaamheid tetracycline
	ciprofloxacine (Ciproxin <sup>®</sup> )	o.a. calcium en ijzer	chemische reactie in het maag-darmkanaal	verminderde werkzaamheid ciprofloxacine
anti-epileptica	fenytoïne (Diphantoïne <sup>®</sup> )	o.a. calcium	binding in het maag-darmkanaal	verminderde werking fenytoïne
middelen tegen osteoporose	alendroninezuur (Fosamax <sup>®</sup> ) e.a.	o.a. calcium	verminderde opname	verminderde werking alendroninezuur

### 3.2.2. Interacties in de verdelingsfase

Niet alle verbindingen die zich in het bloed bevinden, dringen door tot in het hersenweefsel. Daartoe dient namelijk de 'bloed-hersenbarrière' te worden gepasseerd. Die bestaat anatomisch uit de endotheelcellen die de binnenbekleding van de bloedvaten in het hersenweefsel vormen. De meeste lipofiele verbindingen kunnen deze 'barrière' wel nemen, veel polaire, hydrofiele stoffen echter niet.

Voor verschillende stoffen zijn er actieve transportmechanismen. Eén daarvan is, net als bij de opname vanuit het maag-darmkanaal, de 'pomp' voor grote neutrale aminozuren, waaronder levodopa. Indien er zich veel aminozuren in het bloed bevinden, zoals het geval kan zijn na het nuttigen van een eiwitrijke maaltijd, is er sprake van capaciteitsproblemen bij deze pomp. Het aanbod is te groot en door de competitie die optreedt wordt er minder levodopa naar de hersenen getransporteerd.

Bij een deel van de patiënten met de ziekte van Parkinson die gedurende een aantal jaren met levodopa zijn behandeld, treden bewegingsstoornissen op (o.a. het zogenaamde 'on-off'-fenomeen). Een van de maatregelen die dan genomen kunnen worden, is een kritische evaluatie van de voeding van de patiënt. Indien er sprake is van (te) eiwitrijke voeding kan deze worden aangepast.

### 3.2.3. Invloed van voeding op de metabolisatie van geneesmiddelen

Voedingsbestanddelen kunnen de lever tot hogere activiteit aanzetten (enzyminductie) of remmen (enzymremming) (zie par. 2.2.3). In een aantal gevallen kan dat leiden tot interacties met de geneesmiddeltherapie.

#### Enzyminductie

Verhoging van de enzymatische activiteit van bepaalde leverenzymen leidt tot versnelde afbraak van geneesmiddelen die door die enzymen worden afgebroken. Het betreft met name het enzym CYP1A2. Aangezien dit enzym een hoofdrol speelt bij de afbraak van theofylline, is het goed voor te stellen dat interacties met dit middel kunnen optreden bij de volgende voedingsmiddelen.

- Gebarbecued vlees: polycyclische aromatische koolwaterstofverbindingen uit gebarbecued vlees leiden tot enzyminductie. De genoemde koolwaterstoffen ontstaan doordat druppels vocht van het vlees tussen de houtskool vallen, daar vervluchtigen en vervolgens weer neerslaan op het vlees.
- Spruitjes, savoiënkool en andere koolsoorten: indolverbindingen in koolsoorten zijn in staat menselijke leverenzymen te induceren.

In onderzoek is aangetoond dat dagelijks gebruik van deze voedingsbestanddelen binnen enkele weken leidt tot inductie van het microsomale leverenzym CYP1A2. Bij theofyllinegebruikers resulteert dit in lagere concentraties van het geneesmiddel in het bloed en mogelijk in een afname van de werkzaamheid (Harris e.a., 2003). Voor alle duidelijkheid: voor enzyminductie is chronische blootstelling (gedurende minstens enkele weken) aan de inductor nodig. Voor de praktijk is, bij een enigszins gevarieerde voeding, het belang van de genoemde interacties vermoedelijk minimaal. Een bord met spruitjes levert voor een theofyllinegebruiker in elk geval geen enkel risico op.

#### Enzymremming

Grapefruitsap heeft een uitgesproken remmende werking op het enzym CYP3A4, vooral in de dunne darm. Dit enzym is van belang voor een groot aantal geneesmiddelomzettingen. Welke stoffen uit grapefruitsap verantwoordelijk zijn voor de enzymremming is niet met zekerheid bekend; men vermoedt dat in elk geval dihydroxybergamottine en mogelijk naringenine een rol spelen. Sinaasappelsap (mogelijk met uitzondering van sap van Sevilla-sinaasappels) veroorzaakt overigens geen enzymremming (Harris e.a., 2003).

De remming van het enzym CYP3A4 in de darmmucosa betekent dat de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die door dit enzym worden afgebroken, kan toenemen. Hetzelfde geldt voor de remming van P-gp en stoffen die via dit transporteiwit normaliter teruggezet worden in het darmlumen. Een toename van de hoeveelheid geneesmiddel in het bloed, hogere plasmaspiegels, is onder meer aangetoond voor de middelen die in tabel 3 staan (Dahan & Altman, 2004).

**Tabel 3** Enkele geneesmiddelen waarbij een interactie met grapefruitsap is gemeld; gelijktijdig gebruik leidt tot minder afbraak in de darm en hogere concentraties van het middel in het bloed.

geneesmiddelengroep	preparaten	toepassingsgebied	mogelijke gevolgen interactie
calciumantagonisten	o.a. felodipine (Plendil®), nisoldipine (Sular®), Syscor®, nitrendipine (Baypres®)	cardiovasculaire aandoeningen	kans op cardiovasculaire bijwerkingen (o.a. bloeddrukdaling)
cholesterolverlagers	o.a. simvastatine (Zocor®)	hypercholesterolemie	(zeer kleine) kans op ernstige spier- en nierbeschadiging bij hoge doses
immunosuppressiva	ciclosporine (Neoral®), Sandimmune®, tacrolimus (Prograft®)	voorkomen afstotingsreacties bij orgaantransplantaties	kans op o.a. nierbeschadiging
benzodiazepines	midazolam (Dormicum®), alprazolam (Xanax®)	slapeloosheid, angststoornissen	kans op toegenomen sufheid;meeste andere benzodiazepines: geen interactie
prokinetica	cisapride (Prepulsid®)	diabetische gastroparese	kans op hartritestoornissen
antihistaminica	terfenadine	allergische aandoeningen	kans op hartritestoornissen

### 3.2.4. Interacties in de eliminatiefase

Voeding kan de uitscheiding van sommige geneesmiddelen door de nier beïnvloeden. Besproken worden een interactie die op beïnvloeding van de pH berust en een waarbij het aangrijpingspunt de eliminatie van natrium is. Amfetamine is vooral bekend als stimulerend middel in onder meer de wielersport. De toepassing als geneesmiddel is feitelijk beperkt tot die bij sommige kinderen en volwassenen met aandachtsstoornissen en hyperactiviteit (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). Amfetamine is een zwakke base. De renale eliminatie verloopt aanzienlijk trager wanneer de urine alkalisch is gemaakt. De werking houdt onder deze omstandigheden langer aan.

Lithiumcarbonaat (Camcolit®, Priadel®) en lithiumcitraat (Litarex®) worden gebruikt bij de behandeling van bipolaire stemmingsstoornissen (manisch-depressief syndroom). Lithium is een geneesmiddel met een kleine therapeutische breedte. Indien er sprake is van een verminderde natriuminneming, bijvoorbeeld bij een natriumbepert dieet, dan neemt de uitscheiding van lithium door de nier af. De plasmaconcentraties stijgen, wat kan leiden tot een intoxicatie. Verhoging van de natriuminneming heeft het omgekeerde effect.

Indien aan een lithiumgebruiker een natriumbepert dieet wordt geadviseerd, is frequentere controle van de plasmaconcentraties van lithium verstandig. Zo nodig kan op geleide van de lithiumconcentratie de dosering worden aangepast.

Nadere informatie over deze materie is te vinden in het hoofdstuk Voedingsadviezen en lithiumgebruik (Voedingsleer Vb).

## 4. De invloed van geneesmiddelen op voeding en voedselinneming

### 4.1. Invloed van geneesmiddelen op lichaamsgewicht

De medicamenteuze behandeling van overgewicht is geen succesverhaal. De afgelopen decennia zijn verschillende middelen geïntroduceerd, de meeste zijn echter na korte of langere tijd weer van de markt gehaald. Meestal was er sprake van onaanvaardbaar geachte bijwerkingen. De werkzaamheid van middelen als mazindol (Teronac®) en fenfluramine (Ponderal®), de eetlustremmers die tot in de jaren negentig van de vorige eeuw gebruikt werden, is weliswaar aangetoond, maar is niet indrukwekkend. Op het moment van schrijven (voorjaar 2005) zijn slechts twee geneesmiddelen geregistreerd met als indicatie gewichtsreductie: sibutramine (Reductil®) en orlistat (Xenical®). De aandoeningen en risicofactoren die het gevolg zijn van obesitas, of op zijn minst ermee samenhangen, bijv. diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hypertensie, zijn in dit opzicht veel beter bedeed.

#### 4.1.1. Gewichtstoename als bijwerking

Bij een aantal geneesmiddelen treedt toename van het lichaamsgewicht op als bijwerking. Doorgaans is deze nevenwerking ongewenst. In tabel 4 wordt een aantal geneesmiddelen genoemd waarbij deze bijwerking niet zelden optreedt.

**Tabel 4** Geneesmiddelen waarbij toename van het lichaamsgewicht als bijwerking kan optreden.

geneesmiddelengroep	preparaten	toepassingsgebied	opmerkingen
atypische antipsychotica	clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®), risperidon (Risperdal®), quetiapine (Seroquel®)	m.n. psychosen	mechanisme: m.n. toename van de eetlust; vooral gebruik van clozapine of olanzapine kan resulteren in aanzienlijke toename van het lichaamsgewicht (zie verder de tekst)
antidepressiva	o.a. amitriptyline (Sartex®), Tryptizol®)	o.a. depressie	mechanisme: m.n. toename van de eetlust

	clomipramine (Anafranil <sup>®</sup> )		
	mirtazapine (Remeron <sup>®</sup> )	depressie	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
stemmingsstabilisatoren	lithium (Camcolit <sup>®</sup> , Priadel <sup>®</sup> , Litharex <sup>®</sup> )	bipolaire stemmingsstoornissen	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
anti-epileptica	valproïnezuur (Depakine <sup>®</sup> , Convulex <sup>®</sup> , Orfyril <sup>®</sup> , Propymal <sup>®</sup> )	o.a. epilepsie, migraine, stemmingsstoornissen	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
bloedsuikerverlagende middelen	sulfonylureumderivaten, o.a. tolbutamide, glibenclamide, gliclazide (Diamicon <sup>®</sup> )	diabetes mellitus type II	deze middelen bemoeilijken de bij diabetes doorgaans gewenste vermindering van het lichaamsgewicht; mechanisme: o.a. toename van de insulinesecretie
overige middelen	pizotifeen (Sandomigran <sup>®</sup> )	migraine	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
	flunarizine (Sibelium <sup>®</sup> )	migraine, duizeligheid	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
	cyproheptadine (Periactin <sup>®</sup> )	allergische aandoeningen	mechanisme: m.n. toename van de eetlust
	prednison	o.a. COPD, auto-immuunziekten	

### Atypische antipsychotica

Tot de belangrijkste geneesmiddelen in deze opsomming behoren de zogenaamde 'atypische antipsychotica'. Deze middelen worden in de psychiatrie gebruikt, onder meer bij schizofrenie en bepaalde stemmingsstoornissen. Qua werkzaamheid hebben de atypische antipsychotica enkele voordelen ten opzichte van 'klassieke antipsychotica' zoals haloperidol (Haldol<sup>®</sup>). Ook treden er minder bewegingsstoornissen op. De laatste jaren wordt echter steeds duidelijker dat deze middelen op metabool gebied een aantal ongunstige effecten hebben: bij een aanzienlijk deel van de patiënten stijgt het lichaamsgewicht. Verder zijn er ongunstige effecten beschreven op de suikerstofwisseling en de vethuishouding; daar wordt later nog op teruggekomen.

Clozapine en olanzapine veroorzaken de meeste problemen in dit opzicht. Gemiddeld is het lichaamsgewicht na tien weken behandeling met 4 à 5 kg toegenomen. Er zijn aanwijzingen dat er pas na circa dertig weken behandeling een plateau wordt bereikt. Het gemiddelde gewicht is dan met circa 10 kg gestegen. Er zijn patiënten beschreven waarbij het lichaamsgewicht met meer dan 50 kg toenam onder invloed van clozapine. Risperidon en quetiapine veroorzaken minder gewichtstoename. Het eind 2004 geïntroduceerde atypische antipsychoticum aripiprazol (Abilify<sup>®</sup>) geeft zelden aanleiding tot een relevante gewichtstoename.

Het mechanisme achter de gewichtstoename is nog gedeeltelijk onbegrepen. Men vermoedt dat deze middelen de hypothalamus zodanig beïnvloeden dat de eetlust toeneemt. Ook erfelijke factoren spelen waarschijnlijk een rol bij de gevoeligheid voor deze geneesmiddelbijwerking.

Overigens zijn er onder de klassieke antipsychotica ook enkele preparaten die tot aanzienlijke toename van het lichaamsgewicht kunnen leiden. Het betreft onder meer chloorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) ([Wirshing, 2004](#)).

### Orale anticonceptiva

Veel gebruikers van anticonceptiva ('de pil') hebben de ervaring dat gebruik van deze middelen tot stijging van het lichaamsgewicht kan leiden. In een overzichtsartikel zijn de resultaten van 42 onderzoeken naar deze middelen samengenomen en geanalyseerd. De onderzoekers concluderen dat een definitieve uitspraak over een oorzakelijk verband tussen pilgebruik en toename van het lichaamsgewicht nog niet mogelijk is. Wel stellen zij dat als er al een dergelijke relatie bestaat, de gemiddelde gewichtstoename gering is ([Gallo e.a., 2004](#)).

#### 4.1.2. Gewichtsafname als bijwerking

Hierbij gaat het om geneesmiddelen die niet gegeven worden met het oogmerk het lichaamsgewicht te verlagen of die hiervoor in elk geval niet officieel geregistreerd zijn. Of de bijwerking gewichtsverlies ongewenst is, hangt uiteraard van de situatie af. In tabel 5 staat een aantal geneesmiddelen waarbij een reductie van het lichaamsgewicht is beschreven.

**Tabel 5** Enkele geneesmiddelen waarbij afname van het lichaamsgewicht als bijwerking kan optreden.

geneesmiddelengroep	preparaten	toepassingsgebied	opmerkingen
anti-epileptica	topiramaat (Topamax <sup>®</sup> )	epilepsie (stemmingsstoornissen)	zie tekst
bloedsuikerverlagende middelen	metformine (Glucophage <sup>®</sup> )	diabetes mellitus type II	vergemakkelijkt de bij diabetes doorgaans gewenste vermindering van het lichaamsgewicht
SSRI's	fluoxetine (Prozac <sup>®</sup> ), paroxetine (Seroxat <sup>®</sup> ),		zie tekst

	fluvoxamine (Fevarin <sup>®</sup> ), sertraline (Zoloft <sup>®</sup> ), citalopram (Cipramil <sup>®</sup> ), escitalopram (Cipralext <sup>®</sup> , Lexapro <sup>®</sup> )		
middelen bij nicotineverslaving	bupropion (Zyban <sup>®</sup> )	stoppen met roken	zie tekst
psychostimulantia	methylfenidaat (Ritalin <sup>®</sup> , Concerta <sup>®</sup> )	ADHD	
thyromimetica	levothyroxine (Eltroxin <sup>®</sup> , Euthyrox <sup>®</sup> , Thyrax <sup>®</sup> )	hypothyreoïdie	

Topiramaat (Topamax<sup>®</sup>) is officieel geregistreerd voor de behandeling van verschillende vormen van epilepsie. In toenemende mate wordt het ook in de psychiatrie toegepast, onder meer als alternatief voor lithium (d.i. als stemmingsstabilisator). De effecten op lichaamsgewicht en eetgedrag zijn in eerste instantie toevallig waargenomen bij de behandeling van patiënten met epilepsie. Dit middel heeft een uitgesproken werking op het lichaamsgewicht. Het is onder meer onderzocht bij patiënten bij wie zowel obesitas als een vreetbuistoornis is vastgesteld. Het aantal vreetbuien daalde, evenals het lichaamsgewicht. Ook bij patiënten met zowel obesitas als een stemmingsstoornis en bij mensen met uitsluitend obesitas werkte topiramaat opvallend goed. Topiramaat is ook genoemd voor de behandeling van de gewichtstoename bij het gebruik van atypische antipsychotica.

Het werkingsmechanisme van topiramaat met betrekking tot de gewichtsreductie is niet bekend. Ongetwijfeld zullen de verschillende regelmechanismen in de hersenen worden beïnvloed. Daarbij zou het een effect op de perifere vetstofwisseling hebben. Tegenover de positieve geluiden over de werkzaamheid bij obesitas staan de bijwerkingen: onder andere sufheid, vermoeidheid, duizeligheid, paresthesiën, geheugenstoornissen en spraakstoornissen komen frequent voor ([Appolinario e.a., 2004](#)).

SSRI's (selectieve remmers van de heropname van serotonine) zijn veelgebruikte antidepressiva. Behalve bij depressie zijn deze middelen bij een groot aantal andere aandoeningen onderzocht. Met name met fluoxetine is onderzoek verricht naar een mogelijke toepassing als middel om het lichaamsgewicht te verminderen. In enkele relatief korte onderzoeken (ca. 8 weken) bij mensen met obesitas is inderdaad een gewichtsreductie gevonden die groter was dan die bij placebo-toediening. Indien echter wordt doorbehandeld, verdampst het effect weer: na een jaar is geen verschil meer aantoonbaar. Voor zover gegevens beschikbaar zijn van de andere SSRI's komt eenzelfde beeld naar voren: gemiddeld enkele kilo's extra gewichtsvermindering gedurende de eerste maanden, maar dit effect houdt op de lange duur geen stand. Volgens sommigen neemt het lichaamsgewicht op den duur zelfs wat toe.

SSRI's zijn wel werkzaam bevonden bij boulimia nervosa en bij een vreetbuistoornis. In de officiële registratietekst van fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>) staat het als volgt: 'Fluoxetine is geïndiceerd bij boulimia nervosa als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.' Verder zijn de SSRI's effectieve antidepressiva. Zoals al eerder gemeld: depressie, eetbuien en/of een te hoog lichaamsgewicht komen regelmatig in combinaties voor. Voor deze patiënten lijken de SSRI's, met name fluoxetine, bruikbare middelen.

Bupropion (Zyban<sup>®</sup>) is in Nederland bekend als hulpmiddel bij het stoppen met roken. Aangevoerd is dat mensen die dit middel gebruiken bij hun poging het roken te laten, minder in gewicht toenemen dan de personen in de groep die een placebo kregen ([Appolinario et al. 2004](#)).

#### 4.1.3. Misselijkheid als bijwerking

Misselijkheid behoort tot de meest voorkomende bijwerkingen van geneesmiddelen. Het zal duidelijk zijn dat een middel dat aanhoudend misselijkheid geeft, de voedselinneming in negatieve zin kan beïnvloeden. Bij onder meer cytostatica en verschillende antiparkinsonmiddelen staat misselijkheid als bijwerking op de voorgrond.

#### 4.1.4. Geur- en smaakstoornissen als bijwerking

Allerlei geneesmiddelen kunnen de smaak en het reukvermogen beïnvloeden. Het kan hierbij gaan om vermindering of verlies van deze zintuigfuncties, maar ook om kwalitatieve veranderingen hierin. Dergelijke verstoringen van geur en/of smaak kunnen indirect invloed uitoefenen op de eetlust en daardoor op het eetgedrag en het lichaamsgewicht.

In de meeste gevallen waarbij de smaak of de reuk door een geneesmiddel wordt aangetast, gaat het om een reversibel effect: bij staken van de therapie worden de zintuigfuncties weer genormaliseerd.

In tabel 6 zijn enkele geneesmiddelen vermeld waarvan bekend is dat een verstoring van de reuk en/of de smaak als bijwerking kan voorkomen.

**Tabel 6** Geneesmiddelen waarvan een verstoring van geur- en/of smaakfuncties is beschreven (naar [Henkin, 1994](#)).

geneesmiddelengroep	preparaten	toepassingsgebied	opmerkingen
ACE-remmers	captopril (Capoten <sup>®</sup> )	o.a. hypertensie, hartfalen	vermindering en/of verstoring van de smaak; o.a. metaalsmaak, zoute smaak (ook zonder prikkeling door voedsel); bij andere ACE-remmers is er minder kans op deze bijwerkingen
koolzuuranhydraseremmers	acetazolamide	glaucoom	verstoorde smaak
middelen bij chronische ontstekingen	sulfasalazine (Salazopyrine <sup>®</sup> )	colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, reumatoïde arthritis	verlies smaakvermogen voor zoet; metaalsmaak
thyreostatica	o.a. carbimazol (Strumazol <sup>®</sup> )	verhoogde schildklierwerking	verminderde smaak; afname reukvermogen

bloedsuikerverlagende middelen	metformine (Glucophage®)	diabetes mellitus type II	verminderde smaak; metaalsmaak
antiparkinsonmiddelen	levodopa (Madopar®, Sinemet®)	ziekte van Parkinson	verstoring reuk en/of smaak (bij 20-40% van de gebruikers)
migrainemiddelen	sumatriptan (Imigran®)	migraine	verstoringen smaak en/of reuk met name na intranasale toediening
cytostatica	o.a. bleomycine, cisplatine (Platosin®)	o.a. kanker	vermindering en/of verstoring van de smaak

#### 4.2. Invloed van geneesmiddelen op de opname van voedingsstoffen

Twee belangrijke mechanismen waardoor de therapie met geneesmiddelen kan interfereren met de opname van voedingsstoffen zijn:

- interacties in het lumen van het maag-darmkanaal;
- beschadiging van de mucosa van het maag-darmkanaal.

Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan een bepaalde interactie is niet in alle gevallen duidelijk. Soms spelen verschillende processen gelijktijdig een rol.

##### 4.2.1. Interacties in het lumen van het maag-darmkanaal

###### Paraffine

Sommige oudere laxemiddelen bevatten paraffine, een mengsel van koolwaterstoffen verkregen uit aardolie. Retinol (vitamine A) is een verbinding die in vet, en ook in paraffine, goed oplost. Langdurig gebruik (maanden achtereenvolgend) van laxantia die paraffine bevatten, kan leiden tot een zodanige vermindering van de opname van retinol (en andere vetoplosbare vitaminen) dat een tekort ontstaat.

Paraffine heeft, behalve de mogelijke effecten op de opname van vetoplosbare vitaminen, nog een aantal andere nadelen (anaal lekken bij ouderen; vorming van goedaardige gezwellen wanneer het door aspiratie in de longen terechtkomt). Deze stof dient om deze redenen zoveel mogelijk te worden vermeden.

Paraffine is het belangrijkste bestanddeel van de 'paraffine-emulsie'. Buiten de apotheek kan men nog andere laxantia vinden op basis van paraffine.

###### Colestyramine en colestipol

Colestyramine (Questran®) en colestipol (Colestid®) zijn geregistreerd voor de behandeling van hypercholesterolemie. Sinds de opkomst van de statines is de plaats in de therapie van deze anionuitwisselende harsen erg beperkt geworden. De werking berust op onderbreking van de enterohepatische kringloop van galzuren in de darm. Galzuren worden aan colestyramine of colestipol gebonden en in verhoogde mate uitgescheiden. Hierdoor wordt in de lever de omzetting van cholesterol in galzuren gestimuleerd en daalt de cholesterolconcentratie in het bloed.

Door het wegvangen van de galzuren wordt de normale opname van vetten uit het maag-darmkanaal gestoord. Vetoplosbare vitaminen zijn voor hun opname afhankelijk van een goede vetopname. Bij gebruik van hoge doses van colestyramine of colestipol gedurende enkele maanden zijn tekorten aan retinol, cholecalciferol, alfatocoferyl en fytomenadion mogelijk.

###### Antacida

Aluminium uit antacida kan in het maag-darmkanaal een onoplosbaar complex vormen met fosfaat. Bij chronisch gebruik van een dergelijk antacidum kan, vooral bij fosfaatarme voeding, osteomalacie ontstaan als gevolg van onvoldoende opname van fosfaat.

##### 4.2.2. Beschadiging van de mucosa van het maag-darmkanaal

Van de volgende geneesmiddelen (groepen) is bekend dat ze een malabsorptiesyndroom kunnen veroorzaken.

###### Colchicine

Kortdurend gebruik van colchicine, gebruikt bij een acute jichtaanval, gaat vaak gepaard met misselijkheid, braken en diarree. Bij chronisch gebruik gedurende een aantal maanden kunnen een malabsorptiesyndroom en een verstoring van de werking van intestinale enzymen optreden. De opname van onder meer vetten, elektrolyten en cyanocobalamine (vitamine B12) kan verminderd zijn.

###### Metformine

Tijdens gebruik van het bloedglucoseverlagende middel metformine (Glucophage®) kan de opname van cyanocobalamine (vitamine B12) zijn verminderd. Als gevolg hiervan kan anemie optreden.

###### Cytostatica, immunosuppressiva

Celgroeiremmende middelen (cytostatica) en stoffen die het immuunsysteem onderdrukken, worden onder meer bij kanker, transplantaties en aandoeningen met ernstige ontstekingsreacties toegepast (bijv. ernstige vormen van reumatoïde artritis of psoriasis). Gebruik kan leiden tot allerlei gastro-intestinale problemen, waaronder beschadiging van het snelgroeiende weefsel van de darmmucosa (mucositis). Malabsorptie van een groot aantal voedingsstoffen kan het gevolg zijn.

#### 4.3. Invloed van geneesmiddelen op de vitaminehuishouding

In deze paragraaf wordt een kort overzicht gegeven van de wisselwerking tussen vitaminen en geneesmiddelen. Wat de eerstgenoemde groep betreft, gaat het hierbij zowel om het normale aanbod met de voeding als om extra toegediende vitaminen.

In de vorige paragraaf zijn enkele interacties met de vetoplosbare vitaminen genoemd: onder meer paraffine, colestyramine en colestipol kunnen de opname van de vetoplosbare vitaminen verminderen.

##### 4.3.1. Pyridoxine (vitamine B6)

###### Levodopa



Levodopa wordt toegepast bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. In oudere literatuur wordt een interactie beschreven tussen dit middel en pyridoxine: levodopa wordt, indien een patiënt gelijktijdig pyridoxine krijgt toegediend, versneld afgebroken en is daardoor minder werkzaam.

Tegenwoordig wordt levodopa als zodanig vrijwel niet meer gebruikt. De gangbare preparaten Sinemet<sup>®</sup> en Madopar<sup>®</sup> bevatten behalve levodopa een zogenaamde decarboxylaseremmer. Deze hulpstof vermindert de afbraak van levodopa in het lichaam en vergroot de hoeveelheid die in de hersenen doordringt. Pyridoxine interfereert niet met de levodopatherapie indien één van deze preparaten wordt toegepast.

#### 4.3.2. Foliumzuur (vitamine B11)

##### Anti-epileptica

Een aantal anti-epileptica (o.a. carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital) versnelt de afbraak van foliumzuur. Lagere concentraties in het bloed zijn daarvan het gevolg. Met name tijdens de eerste weken van een zwangerschap is dat ongewenst: de kans op defecten van de neurale buis bij de foetus is hierdoor vergroot (o.a. spina bifida). Anti-epileptica werken overigens ook via andere mechanismen teratogeen, dat wil zeggen dat ze de kans op kinderen met aangeboren afwijkingen vergroten.

Andersom is gevonden dat suppletie van foliumzuur bij iemand die op fenytoïne is ingesteld, tot versnelde afbraak van het anti-epilepticum kan leiden. Onder extreme omstandigheden kan dit resulteren in een epileptisch insult. Het verdient de voorkeur om met foliumzuursuppletie te beginnen op hetzelfde moment als een behandeling met fenytoïne (Lewis e.a., 1995).

#### 4.3.3. Cholecalciferol (vitamine D)

##### Anti-epileptica

Chronisch gebruik van sommige anti-epileptica en enkele andere geneesmiddelen kan resulteren in osteomalacie (onvoldoende botaanmaak). Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is niet helemaal duidelijk. Waarschijnlijk speelt versnelde afbraak van cholecalciferol een belangrijke rol. Daarbij komt dat fenytoïne de opname van calcium uit het maag-darmkanaal zou verminderen.

In de groep van de anti-epileptica heeft de combinatie van fenobarbital en fenytoïne het meest uitgesproken effect op de calciumhuishouding. Daarop volgen monotherapie met fenobarbital of fenytoïne. Carbamazepine zou minder invloed op cholecalciferol hebben dan fenytoïne, terwijl het eveneens veelgebruikte anti-epilepticum valproïnezuur (Depakine<sup>®</sup>, Convulex<sup>®</sup>, Orfyril<sup>®</sup>, Propymal<sup>®</sup>) in het geheel geen osteomalacie zou veroorzaken.

Het nut van een profylactische behandeling van gebruikers van anti-epileptica met cholecalciferol is omstrede.

##### Overige geneesmiddelen

Langdurig oraal gebruik van corticosteroïden zoals prednison, bètamethason (o.a. Celestone<sup>®</sup>) of triamcinolon vergroot de kans op osteoporose. De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, zijn onder meer remming van de opname van calcium uit de darmen, stimulering van de uitscheiding van calcium met de urine en verstoring van de aanmaak van osteoblasten. Het cholecalciferolmetabolisme wordt niet rechtstreeks beïnvloed.

Chronische therapie met heparine (Calparine<sup>®</sup>) leidt eveneens tot afname van de botmassa. Het onderliggende mechanisme is niet duidelijk. Het is niet uitgesloten dat de vorming van de actieve vorm van vitamine D, het 1,25-dihydroxy-cholecalciferol, in de nieren wordt geremd.

#### 4.3.4. Fytomenadion (vitamine K)

Antistollingsmiddelen gaan de werking van fytomenadion (vitamine K) tegen en remmen zo in de lever de synthese van een aantal stollingsfactoren. Op deze interactie is in paragraaf 3.2.1 al ingegaan.

### 4.4. Invloed van geneesmiddelen op de elektrolytenhuishouding

Een geneesmiddelgroep die de concentraties van verschillende elektrolyten in het bloed kan beïnvloeden, is die van de diuretica. Mede omdat diuretica veel worden gebruikt, wordt aan deze middelen in een aparte paragraaf aandacht besteed. Vervolgens worden de verschillende geneesmiddeleffecten per elektrolyt besproken.

#### 4.4.1. Diuretica

De diuretica (plastabletten) kunnen in verschillende groepen worden onderverdeeld:

- thiazidediuretica: onder andere chloortalidon (Hygroton<sup>®</sup>) en hydrochloorthiazide;
- lisdiuretica: onder andere furosemide (Lasix<sup>®</sup>) en bumetanide (Burinex<sup>®</sup>);
- kaliumsparende diuretica: onder andere triamtereen (Dytac<sup>®</sup>) en spironolacton (Aldactone<sup>®</sup>).

Ook worden vrij veel combinatiepreparaten gebruikt, onder meer met een kaliumsparend en een thiazidediureticum: epitizide + triamtereen (Dyta-Urese<sup>®</sup>) en hydrochloorthiazide + amiloride (Moduretic<sup>®</sup>).

Het gebruik van diuretica kan tot verschuivingen in de elektrolytenhuishouding leiden. In tabel 7 zijn de effecten van de verschillende groepen diuretica op de elektrolytenhuishouding samengevat.

**Tabel 7** Invloed van de verschillende groepen diuretica op de concentraties van enkele elektrolyten in het bloed.

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>
thiazidediuretica	↓	↓	↑	↓
lisdiuretica	↓	↓	↓	↓
triamtereen		↑	(↑)	(↑)

#### 4.4.2. Beïnvloeding van de natriumconcentratie

##### Hyponatriëmie

Het antidiuretisch hormoon (ADH, vasopressine) speelt een belangrijke rol bij het handhaven van de natriumconcentratie. ADH wordt door de achterkwab van de hypofyse afgegeven. Dit hormoon werkt in op de verzamelbuisjes van de nieren: onder invloed van ADH neemt de doorlaatbaarheid van deze buisjes voor water toe. Hierdoor wordt meer water teruggesorbeerd uit de voorurine. Bij het syndroom van de inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) is er sprake van een relatief te sterke afgifte van ADH wat resulteert in hyponatriëmie (natriumconcentratie < 135 mmol/liter). Dit syndroom kan veroorzaakt worden door de aanwezigheid van bepaalde tumoren, tuberculose, hersenbeschadigingen of sommige endocriene stoornissen. Ook van sommige geneesmiddelen is bekend dat ze de secretie van ADH stimuleren. De belangrijkste hiervan zijn de antidepressiva uit de groep van de SSRI's. Verder komt het SIADH als (zeldzame) bijwerking voor bij de oudere tricyclische antidepressiva (amitriptyline, nortriptyline enz.), de anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine, antipsychotica en de pijnstillers uit de groep van de NSAID's (Van den Akker

e.a., 2001).

SIADH en hyponatriëmie als bijwerkingen van een SSRI zouden vooral de eerste weken van de behandeling optreden. Ouderen, en vooral degenen die diuretica gebruiken, lopen een verhoogd risico.

Een geneesmiddel dat op een andere manier met de werking van ADH interfereert, is lithium (Camcolit<sup>®</sup>, Priadel<sup>®</sup>, Litarex<sup>®</sup>). Een veelvoorkomende bijwerking van dit middel is dorst. Deze bijwerking kan verklaard worden uit een interferentie van lithium met de ADH-werking: lithium verstoort namelijk de cascade van biochemische processen die normaal volgt op activatie van de ADH-receptor door het ADH. De werking van ADH op de verzamelbuisjes van de nieren wordt ten dele tegengegaan door lithium. Dit leidt tot het beeld van diabetes insipidus. Er wordt minder water teruggeabsorbeerd en meer urine geproduceerd zodat dorst ontstaat.

Elders in dit informatorium wordt in meer detail op de problematiek bij gebruikers van lithium ingegaan (zie Dieetleer Vb).

### Hypernatriëmie

Sommige toedieningsvormen van geneesmiddelen bevatten vrij veel natrium. Het gaat hierbij vooral om bruistabletten (bijv. Alka-Selzer, Aspirine bruistablet C, Calcium Sandoz). De inzichten met betrekking tot het nut van een streng natriumbepert dieet zijn de afgelopen twintig jaar veranderd. In overeenstemming daarmee heeft het WINAP (Wetenschappelijk Instituut van de Nederlandse Apothekers) in maart 2000 gesteld dat er met de hoeveelheid natrium in een toedieningsvorm rekening dient te worden gehouden als de dagdosering boven de 80 mmol natrium ligt (= 1,84 gram natrium, 4,7 gram NaCl). In bruistabletten komen hoeveelheden van 400 à 500 mg natrium per toedieningsvorm voor. Bij regelmatig gebruik hiervan bij risicopatiënten dient men hier rekening mee te houden. In het Farmacotherapeutisch Kompas of het Geneesmiddelenrepertorium is gedetailleerde informatie over de hoeveelheid natrium in een bepaalde doseervorm te vinden.

Een aantal geneesmiddelen veroorzaakt enige natriumretentie, onder meer de volgende groepen:

- niet-steroïde anti-inflammatoire drugs (NSAID's): andere andere diclofenac (o.a. Voltaren<sup>®</sup>), naproxen (o.a. Aleve<sup>®</sup>, Femex<sup>®</sup>), ibuprofen (o.a. Brufen<sup>®</sup>), celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) en valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>);
- oestrogenen: onder andere ethinylestradiol uit orale anticonceptiva; estriol (Synapause E3<sup>®</sup>);
- (gluco)corticosteroiden: onder andere hydrocortison, prednison.

#### 4.4.3. Beïnvloeding van de kaliumconcentratie

### Hypokaliëmie

Kalium speelt een cruciale rol bij de prikkelbaarheid van spier- en zenuwweefsel. Een te lage kaliumconcentratie (hypokaliëmie) leidt tot moeheid, spierzwakte en geleidingsstoornissen van het hart. De insulinesecretie kan hierdoor eveneens afnemen. Enkele geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken staan in tabel 8.

Tabel 8 Geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken.

geneesmiddelgroep	enkele preparaten	toepassing	mechanisme; bijzonderheden
thiazidediuretica	chloortalidon (Hygroton <sup>®</sup> )	hypertensie, hartfalen	versterkte kaliumuitscheiding, met name bij patiënten met hartfalen
lisdiuretica	furosemide (Lasix <sup>®</sup> )	hartfalen, oedemen	versterkte kaliumuitscheiding
bèta-2-sympathicomimetica	salbutamol (Ventolin <sup>®</sup> )	CARA	versterking opname kalium in de cel; voorbijgaand effect
laxantia (chronisch)	lactulose (o.a. Duphalac <sup>®</sup> )	obstipatie	verminderde opname van kalium
corticosteroiden	prednison	onderdrukking ontstekingsreacties	versterkte kaliumuitscheiding

### Hyperkaliëmie

Het belangrijkste symptoom van hyperkaliëmie is verstoring van het hartritme. Een verhoging van de kaliumconcentratie kan verschillende oorzaken hebben (o.a. acidose, ziekte van Addison). In tabel 9 zijn de belangrijkste geneesmiddelen vermeld die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken.

Tabel 9 Geneesmiddelen die een hyperkaliëmie kunnen veroorzaken.

geneesmiddelgroep	preparaten	toepassingsgebied	opmerkingen
ACE-remmers	o.a. enalapril (Renitec <sup>®</sup> ), captopril (Capoten <sup>®</sup> )	hypertensie, hartfalen	remt o.a. de aanmaak van het hormoon aldosteron
angiotensine-II-antagonisten	o.a. losartan (Cozaar <sup>®</sup> )	hypertensie	
kaliumsparende diuretica	triamtereën (Dytac <sup>®</sup> ), spironolacton (Aldactone <sup>®</sup> )	o.a. hartfalen	gaat de werking van het hormoon aldosteron tegen
kaliumsupplementen	kaliumchloridedrank enz.		

Een belangrijke groep van geneesmiddelen die tot een verhoging van de kaliumconcentratie kunnen leiden, zijn de ACE-remmers (o.a. captopril,

enalapril en lisinopril). Deze worden onder meer toegepast bij de behandeling van hypertensie en hartfalen. De werking berust op remming van het 'converting enzyme'.

In sommige geneesmiddelpreparaten komt kalium voor als hulpstof. Bij risicopatiënten kunnen dergelijke relatief geringe hoeveelheden 'verborgen' kalium schadelijk zijn. Risicogroepen zijn in dit verband patiënten met chronische nierinsufficiëntie en lijdende aan hypoaldosteronisme. Ook bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de kaliumconcentratie kunnen verhogen, dient men extra acht te slaan op het innemen van kalium.

#### 4.5. Beïnvloeding van de glucosehuishouding

Ongewenste verstoringen van de glucosestofwisseling kunnen zowel door voedingsbestanddelen als door geneesmiddelen optreden. Het onderkennen van deze mogelijkheid is vooral van belang bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus.

##### Atypische antipsychotica

Gebruik van een atypisch antipsychoticum kan een aanzienlijke verhoging van het lichaamsgewicht veroorzaken (zie par. 4.1.1). Zoals bekend is adipositas de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes mellitus. Hyperglykemie en diabetes worden dan ook bij een aanzienlijk deel (in sommige onderzoeken: tientallen procenten) van de gebruikers van atypische antipsychotica gevonden. Overigens is de kans op diabetes ook enigszins verhoogd bij het gebruik van sommige van de klassieke antipsychotica. Zelfs bij onbehandelde patiënten met schizofrenie komt suikerziekte relatief vaak voor.

Behalve het effect op het lichaamsgewicht hebben de atypische antipsychotica een eigen effect op de suikerstofwisseling: bij sommige gebruikers van deze middelen ontwikkelt zich diabetes mellitus type II zonder dat het lichaamsgewicht toeneemt.

Olanzapine (Zyprexa®) en clozapine (Leponex®) veroorzaken de meeste problemen in dit opzicht. De kans op verstoringen van de suikerhuishouding is kleiner bij gebruikers van risperidon (Risperdal®) en quetiapine (Seroquel®). De minste problemen zouden zich voordoen bij aripiprazol (Abilify®). Op het moment van schrijven zijn er echter nog vrij weinig gegevens over de langetermijneffecten van dit middel beschikbaar.

##### Corticosteroiden

Corticosteroiden (bijnierschors hormonen), systemisch toegepast, stimuleren de gluconeogenese (glucoseaanmaak in de lever) en verhogen daarmee het plasmaglucozegehalte. In het algemeen worden deze middelen toegepast in situaties waarin geen duidelijke alternatieven beschikbaar zijn. De effecten op de bloedglucose moeten dan op de koop toe worden genomen. Enkele corticosteroiden zijn hydrocortison, prednis(ol)on, dexamethason (Oradexon®) en bètamethason (Celestone®).

##### Diuretica

Thiazidediuretica en, in mindere mate, lisdiuretica verhogen het plasmaglucozegehalte. De hypokaliëmie die deze middelen kunnen veroorzaken, speelt hierbij vermoedelijk een rol: een lage kaliumconcentratie remt de insulineafgifte uit de alveesklier, waardoor de glucoseconcentratie kan stijgen.

Dit effect is overigens niet zo sterk dat deze middelen niet gebruikt kunnen worden bij diabetes-mellituspatiënten.

##### Bètablokkers

Bètablokkers zijn antagonisten voor de bètareceptoren van het sympathische zenuwstelsel. Deze middelen hebben doorgaans weinig invloed op de glucoseconcentratie. Er kunnen echter problemen ontstaan wanneer zich bij iemand die bètablokkers gebruikt een hypoglykemie voordoet (bijv. ten gevolge van een overdosering van insuline):

- maskering van de beginsymptomen van een hypoglykemie (vooral tremor en cardiale symptomen);
- verlenging van de duur van de hypoglykemie (remming glycogenolyse);
- optreden van een hypertensieaanval: de bèta-2-receptoren op de bloedvaten zijn bezet waardoor de effecten van adrenaline op de alfareceptoren overblijven; hierdoor ontstaat vaatvernauwing en hypertensie.

De genoemde effecten zijn te beschouwen als interacties van de bètablokker met de adrenaline die als reactie op de hypoglykemie door het bijniermerg wordt afgescheiden.

Enkele bètablokkers zijn: propranolol (Inderal®), atenolol (Tenormin®), metoprolol (Selokeen®), Lopresol® en pindolol (Viskeen®).

#### 4.6. Beïnvloeding van de bloedlipiden

Er zijn geneesmiddelen die de concentratie van cholesterol en/of triglyceriden in het bloed kunnen verlagen. Deze kunnen worden gebruikt, in combinatie met een dieet, indien er sprake is van hyperlipoproteïnemie. Een aantal geneesmiddelen dat voor de behandeling van allerlei andere aandoeningen wordt gebruikt, heeft mogelijk ongewenste effecten op de bloedlipiden. Die worden hier kort beschreven.

##### Atypische antipsychotica

Al eerder (par. 4.1.1) is gemeld dat het gebruik van een atypisch antipsychoticum bij een deel van de patiënten leidt tot een aanzienlijke toename van het lichaamsgewicht en hyperglykemie. Ook zijn ongunstige veranderingen in de spiegels van triglyceriden en cholesterol gevonden.

Net als bij de effecten op het lichaamsgewicht (par. 4.1) en het bloedsuiker (par. 4.5) is ook hier een verdeling in drie groepen te maken. Olanzapine en clozapine veroorzaken de meest uitgesproken veranderingen: de triglyceridenspiegels gaan duidelijk omhoog en in een aantal (maar niet alle) onderzoeken wordt ook een stijging van het LDL-cholesterol gevonden. Met betrekking tot risperidon en quetiapine zijn de gegevens minder duidelijk. Er zijn desondanks sterke aanwijzingen voor ongunstige veranderingen in triglyceriden- en LDL-cholesterolspiegels. Aripiprazol ten slotte zou 'lipideneutraal' zijn: er zijn, voor zover op dit moment bekend, nauwelijks effecten op de bloedvetten te verwachten ([Casey, 2004](#)).

##### Thiazidediuretica

De thiazidediuretica zijn de best onderzochte bloeddrukverlagende middelen. In diverse groot opgezette onderzoeken is aangetoond dat bloeddrukverlaging met deze middelen resulteert in verlaging van de kans op een beroerte en hartfalen. Minder duidelijk is echter het effect op aandoeningen van de coronairvaten van het hart (angina pectoris, hartinfarct). Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat diuretica zowel het cholesterol- als het triglyceridengehalte enigszins kunnen verhogen. Het gunstige effect dat bloeddrukverlaging op deze hartziekten heeft, zou hierdoor grotendeels worden tenietgedaan. Een nadere beschouwing maakt deze hypothese echter minder waarschijnlijk: de effecten van de thiazidediuretica op de bloedlipiden treden slechts gedurende de eerste weken tot maanden van een behandeling op. Bij langer durende therapie zijn ze niet meer aantoonbaar. Het geringe effect van de thiaziden op het voorkomen van coronaire hartziekten kan berusten op het feit dat bij deze aandoeningen andere risicofactoren dan hypertensie een minstens zo grote rol spelen (bijv. roken, hyperlipidemie, overgewicht, diabetes mellitus en stress). Verlaging van de bloeddruk door de diureticumtherapie, zonder gelijktijdige aanpak van andere risicofactoren, heeft daarom maar beperkt nut.

De invloed van de thiazidediuretica op de bloedlipiden is op de lange termijn vermoedelijk verwaarloosbaar. Andere effecten kunnen echter wel van belang zijn, vooral de hypokaliëmie en de hyperglykemie die kunnen optreden. Bij daarvoor gevoelige patiënten kan een latente diabetes mellitus type II manifest worden. Diabetes mellitus is een risicofactor voor het optreden van ziekten van de kransslagaderen.

Een ander metabool effect van deze groep geneesmiddelen is een verhoging van de concentratie van urinezuur in het bloed (hyperurikemie). Bij daarvoor gevoelige personen kan hierdoor een jichtaanval optreden. Samengevat zijn de belangrijkste metabole effecten van de thiazidediuretica:

- hypokaliëmie;
- hyperglykemie;
- hyperurikemie;

- hypercholesterolemie (voorbijgaand);
- hypertriglyceridemie (voorbijgaand).

Wellicht ten overvloede: deze mogelijke effecten treden lang niet bij iedereen op.

## Bètablokkers

Bètablokkers zijn geneesmiddelen waarvan de werking berust op blokkade van de bètareceptoren van het sympathische systeem. Ze worden vooral toegepast bij hypertensie, angina pectoris en bepaalde hartritme stoornissen. Bètablokkers kunnen een ongunstig effect hebben op de bloedlipiden. Het belangrijkste is een verlaging van het HDL-cholesterolgehalte. Dit effect is het meest uitgesproken bij de 'niet-selectieve' bètablokkers, middelen die zowel de bèta-1- als de bèta-2-receptoren blokkeren (o.a. propranolol, Inderal®).

## Overige bloeddrukverlagende middelen

In de loop van de jaren tachtig is een groot aantal geneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie beschikbaar gekomen. In het bijzonder de verschillende ACE-remmers en calciumantagonisten (verapamil, nifedipine, diltiazem, nitrendipine e.a.) hebben geen noemenswaardige effecten op de concentraties van bloedlipiden.

### 4.7. Diverse effecten van geneesmiddelen op voeding

Sommige gebruikers van het tuberculosemiddel isoniazide (INH) vertonen toxische reacties op consumptie van bepaalde vissen of kazen. Het mechanisme is als volgt: Vissen uit de familie van de makreelachtigen (*Scombridae*) bevatten een hoge concentratie histidine. Indien de vis niet goed (d.i. te warm) wordt bewaard, wordt hieruit histamine gevormd. Normaliter wordt histamine in het lichaam afgebroken door histaminasen, maar deze enzymen worden sterk door isoniazide geremd. Een overmaat aan histamine veroorzaakt hoofdpijn, duizeligheid, problemen met het zien, versnelde hartslag en roodheid en jeuken van de huid. De incidentie van deze reactie lijkt laag te zijn, vermoedelijk is het niet nodig gebruikers van INH hiervoor te waarschuwen. Mochten zich onverwacht problemen voordoen, dan dient echter de mogelijkheid van deze interactie te worden overwogen ([Stockley, 2002](#)).

### 4.8. Hulpstoffen in geneesmiddelen

In de farmacotherapie wordt de zuivere werkzame stof als zodanig slechts zelden toegepast. Vrijwel altijd is er sprake van een toedieningsvorm, feitelijk een hulpmiddel bij het toepassen van de werkzame verbinding. Bekende toedieningsvormen zijn: tablet, dragee, capsule en drank. In al deze toedieningsvormen worden hulpstoffen gebruikt. Doorgaans zijn die farmacologisch inert. Het kan echter voorkomen dat een patiënt, als gevolg van bijvoorbeeld een enzymdefect of een allergie, ongewenste reacties op een hulpstof vertoont.

Het is ondoenlijk om een compleet overzicht van in geneesmiddelen gebruikte hulpstoffen te geven. Gegevens over de gebruikte hulpstoffen in een specifiek geneesmiddel zijn in de bijsluiters, het Geneesmiddelenrepertorium of het Farmacotherapeutisch Kompas te vinden. Ook kan men te rade gaan bij de apotheek. De apotheker kan zo nodig contact opnemen met de betrokken groothandel of farmaceutische industrie.

#### 4.8.1. Suikers en sorbitol

Sorbitol wordt in een aantal geneesmiddelen toegepast als alternatief voor sacharose in preparaten voor diabetici. Twee nadelen van sorbitolgebruik zijn:

- energetische waarde: sorbitol wordt weliswaar langzamer opgenomen dan sacharose, maar de energetische waarde is vergelijkbaar;
- laxerende werking.

Diarree kan optreden bij inneming van 20 à 40 gram sorbitol per etmaal. Sommige mensen zijn extra gevoelig voor de laxerende werking van sorbitol en kunnen hoeveelheden van circa 10 gram al niet verdragen.

Een alternatief voor de toepassing van sorbitol in geneesmiddelen is de combinatie van een zoetstof en een viscositeitsverhogend middel. Als zoetstof komen onder meer in aanmerking aspartaam en sacharide natrium. Viscositeitsverhogende middelen die in geneesmiddelen gebruikt worden, zijn onder meer carboxymethylcellulose en methylcellulose.

Lactose is een veelgebruikte hulpstof in de geneesmiddelbereiding. Het wordt onder meer toegepast als vulmiddel in capsules, zetpillen en tabletten. Ook in dranken wordt deze disaccharide toegepast. Lactulosestroop bijvoorbeeld bevat 40 mg lactose en 80 mg galactose per gram stroop. De hoeveelheid lactose die door het gebruik van geneesmiddelen wordt ingenomen is in het algemeen gering. Bij patiënten met galactosemie of een ernstige vorm van lactasedeficiëntie dient echter met deze verborgen suikers rekening te worden gehouden.

#### 4.8.2. Kleurstoffen

De kleur van veel dragees, tabletten, dranken en dergelijke wordt veroorzaakt door de toepassing van kleurstoffen. Gekleurde geneesmiddelen hebben enkele voordelen:

- de herkenbaarheid van het preparaat wordt vergroot;
- het 'placebo-effect' voor een bepaalde werking hangt onder meer af van de kleur van een preparaat.

Als gevolg van het optreden van ongewenste effecten van kleurstoffen is men de laatste jaren terughoudender geworden met het gebruik van kleurstoffen in geneesmiddelen.

Ongewenste effecten zijn vooral gemeld bij gebruik van de oranje-gele kleurstof tartrazine (E102). Het betreft onder meer astma-aanvallen, urticaria (galbulten), angio-oedeem (jeukend oedeem van huid of slijmvliezen) en zelfs anafylactische shock. Patiënten die overgevoelig zijn voor salicylaten (aspirine e.d.) vertonen relatief vaak overgevoelighedsreacties op tartrazine. Overigens wordt tartrazine in Nederland nog maar weinig in geneesmiddelen toegepast (o.a. in sommige bisacodyl- en noscapinestrooppreparaten).

In het Geneesmiddelenrepertorium en op de site van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is te vinden welke hulpstoffen in een bepaald geneesmiddel zijn gebruikt.

#### 4.8.3. Overige hulpstoffen in geneesmiddelen

In sommige geneesmiddelen worden hulpstoffen gebruikt die gluten bevatten. Op de internetsite van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is een lijst met glutenbevattende geneesmiddelen te vinden.

Bij de vervaardiging van het BMR-vaccin, dat gebruikt wordt voor immunisatie tegen bof, mazelen en rubella, wordt gebruikgemaakt van cellen die afkomstig zijn van kippenembryo's. Overgevoeligheid voor kippenewit is geen contra-indicatie voor toepassing van dit vaccin: kennelijk is het preparaat volledig vrij van kippenewit.

Vooraf in geneesmiddelen op waterbasis (dranken, druppels) kan na enige tijd bacteriegroei ontstaan. Een van de manieren om dit te voorkomen is de toevoeging van conserveermiddelen. In waterige orale toedieningsvormen van geneesmiddelen worden gebruikt: methylhydroxybenzoaat (= methylparabenum; soms in combinatie met propylhydroxybenzoaat), sorbinezuur en benzoëzuur. De laatstgenoemde stof wordt, in verband met het optreden van overgevoelighedsreacties, nauwelijks meer als conserveermiddel toegepast.

## 5. De rol van de diëtist

Zoals in de inleiding al is gezegd, wordt er in de dagelijkse praktijk relatief weinig aandacht besteed aan mogelijke interacties tussen voeding en

geneesmiddelen. Dit heeft verschillende oorzaken. Een daarvan is dat er weinig systematisch onderzoek naar dit onderwerp is verricht. Belangrijker is vermoedelijk het feit dat het hier om een grensoverschrijdend gebied gaat: arts en apotheker zijn doorgaans niet deskundig op het gebied van de voeding. De diëtist ontbreekt het weer aan diepgaande kennis over de werking en toepassing van geneesmiddelen. De betrokken beroepsgroepen hebben dan de neiging om de aandacht vooral te richten op onderwerpen in het eigen vakgebied.

De aandacht van arts en apotheker zal vooral gericht zijn op de farmacotherapie, de behandeling met geneesmiddelen. Voeding is vanuit die optiek een potentieel versturende factor waarvan de ongewenste invloed zoveel mogelijk geëlimineerd dient te worden. Hier ligt een taak voor de diëtist: voorlichtend naar de cliënt, zo nodig overleggend met de voorschrijver of de afleveraar van de geneesmiddelen. Een deel van de voor het uitvoeren van deze taken benodigde kennis en inzichten is in paragraaf 3 beschreven.

Voor de diëtist is het voedingsadvies, het dieetvoorschrift, het gereedschap waarmee een bepaald effect wordt beoogd. Geneesmiddelen kunnen daarmee interfereren en het is zaak daarop bedacht te zijn. De voor deze begeleiding van de patiënt/cliënt noodzakelijke informatie staat in paragraaf 4.

Een groep patiënten bij wie de onderlinge wisselwerking tussen voeding en geneesmiddelen van groot belang is, is die van de gebruikers van psychofarmaca, middelen tegen psychische aandoeningen. Een klassiek voorbeeld wordt gevormd door de gebruikers van de oude MAO-remmers: het niet opvolgen van het dieet kan tot potentieel levensbedreigende situaties leiden.

Kwantitatief veel belangrijker is de problematiek rond de nog steeds groeiende groep van de gebruikers van atypische antipsychotica. Niet zelden neemt het lichaamsgewicht tijdens het gebruik van dergelijke middelen aanzienlijk toe. Ook de kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus is verhoogd en de bloedvetten veranderen in ongunstige richting. De kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten stijgt door dit alles sterk. Tot op zekere hoogte kan de toename van gewicht, bloedsuiker en bloedvetten met voedingsadviezen en begeleiding in de hand worden gehouden. De diëtist kan echter ook tot de conclusie komen dat het in een bepaald geval 'dweilen met de kraan open' is. In een dergelijke situatie lijkt het nuttig om, op basis van de in dit hoofdstuk verstrekte informatie, met de voorschrijver contact op te nemen.

In het algemeen geldt dat het zinvol is om in geval van twijfel rond een patiënt/cliënt contact te zoeken met de bij de patiënt betrokken arts of apotheker. Op deze manier kan men komen tot een multidisciplinaire vorm van therapiebegeleiding. De kwaliteit van de individuele patiëntenzorg kan daar alleen maar bij gebaat zijn.

## Literatuur

1. Akker VGA van den, Movig KLL, Maas HAAM, Egberts ACG. Hyponatriëmie door antidepressiva. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001; 136: 456-460.
2. Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? *CNS Drugs* 2004; 18: 629-651.
3. Bovill EG, Fung M, Cushman M. Vitamin K and oral coagulation: thought for food. *American Journal of Medicine* 2004; 116: 711-713.
4. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 18): 27-35.
5. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability – mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58: 1-9.
6. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103: 359-373.
7. Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42: 1071-1088.
8. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders – incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Safety* 1994; 11: 318-377.
9. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Annals of Pharmacotherapy* 1995; 29: 726-735.
10. Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions* (6e dr). London/Chicago: The Pharmaceutical Press, 2002.
11. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 18): 13-26.

### Algemene bronnen met informatie over geneesmiddelen

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de Nederlandse registratieautoriteit op het gebied van geneesmiddelen: <http://www.cbg-meb.nl/nl/gnsmiddl/>

Farmacotherapeutisch Kompas, College voor Zorgverzekeringen (CvZ): <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>

Geneesmiddelenrepertorium, overzicht van officiële registratieteksten van alle in Nederland geregistreerde geneesmiddelen (specialités): <http://www.geneesmiddelenrepertorium.nl/>

Copyright 2005, Bohn Stafleu van Loghum, Houten