

# Voeding & Geneesmiddelen

## Wederzijdse interacties

Loes Sissingh-Blok

*Loes Sissingh-Blok is afgestudeerd als klinisch psycholoog. Samen met Kiauw de Munck-Khoe (apotheker) heeft zij een onafhankelijk nascholingsbureau, het NMP (Nascholing Medische Professie). Zij verzorgen onder andere cursussen over interacties tussen voeding en geneesmiddelen. Het NMP is landelijk meldpunt voor interacties tussen voeding en geneesmiddelen. interacties.nmp@planet.nl  
Informatie: 023-5320783*

**Het aantal onderzoeken en publicaties in vaktijdschriften over interacties tussen voeding en geneesmiddelen is de laatste jaren sterk toegenomen. Voeding, dieet, voedingsmiddelen, voedingsbestanddelen en voedingssupplementen kunnen onder andere absorptie of werking van een geneesmiddel beïnvloeden. Anderzijds kan het gedurende lange tijd innemen van bepaalde geneesmiddelen een negatieve invloed hebben op de voedingsstatus van patiënten en leiden tot een gebrek aan één of meer nutriënten. Hoewel het in de beschikbare literatuur voornamelijk gaat om experimentele studies, kleine onderzoeken en beschrijvingen van casussen, blijkt dat interacties tussen voeding en geneesmiddelen soms ernstige gevolgen kunnen hebben voor patiënten. Meer onderzoek is noodzakelijk, want veel interacties zijn nog niet onderzocht, terwijl er steeds meer voedingsmiddelen (zoals verrijkte voedingsmiddelen), specifieke diëten, voedingssupplementen en geneesmiddelen bijkomen. Bovendien moet uit onderzoek duidelijk worden in welke gevallen de interactie klinisch relevant is.**

### De invloed van voeding op geneesmiddelen

Voeding kan op diverse wijzen een geneesmiddel beïnvloeden. Onderzoek laat zien dat bij gelijktijdige inname van voedsel of bij aanwezigheid van voedsel in de maag bij 77-93% van de getestte medicijnen veranderingen in absorptie optreden [1]. Soms kunnen al interacties optreden vóór dat absorptie plaatsvindt, door de vorming van complexen. Dat kan bijvoorbeeld het geval zijn bij inname van bisfosfonaten (tegen osteoporose) of bij sommige antibiotica. Deze geneesmiddelen kunnen beter niet in combinatie met mineraalrijke voedingsmiddelen, zoals melk of kaas worden ingenomen, vanwege het gevaar op de vorming van complexen (met calcium). Door complexvorming kan de absorptie van een geneesmiddel in bepaalde gevallen wel met ruim 60% afnemen, waarmee de biologische beschikbaarheid van het medicijn aanzienlijk vermindert [2, 3].

*“Door complexvorming kan de absorptie van een geneesmiddel in bepaalde gevallen wel met ruim 60% afnemen”*

Een maaltijd kan de absorptie van een geneesmiddel zowel verminderen als verhogen. Factoren die de absorptie van een geneesmiddel kunnen beïnvloeden zijn o.a. de hoeveelheid koolhydraten, eiwitten en/of vetten die een maaltijd bevat, de aanwezigheid van vezels, aanwezigheid van vocht, volume van de maaginhoud, zuurgraad in de maag, motiliteit van de darm en snelheid maaglediging [2, 3]. Vezels kunnen, afhankelijk van het type vezel, de absorptie verminderen van onder andere digoxine (hartglycosiden) en levothyroxine (thyreomimetica ) [3-5]. Van nitrofurantoin (tegen urineweginfecties) wordt meer opgenomen en neemt de biologische beschikbaarheid met 200-400% toe als het bij een maaltijd wordt ingenomen of met melk [2, 3, 5].

Voeding kan ook van invloed zijn op de distributie, het metabolisme (biotransformatie) en de uitscheiding van geneesmiddelen [2-7]. Van bepaalde (bestanddelen in) voedingsmiddelen is bekend dat zij de activiteit beïnvloeden van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. De cytochroom-P450 (CYP) iso-enzymen zijn belangrijk voor de biotransformatie van veel geneesmiddelen. Deze iso-enzymen komen vooral voor in de lever maar ook bijvoorbeeld in maag, darmen en nieren. Het bekendste voedingsmiddel dat de activiteit van P450-enzymen beïnvloedt is grapefruitsap. Ook van kruisbloemige gewassen (o.a. broccoli, spruitjes, kool) is bekend dat zij (in grotere hoeveelheden gegeten) de activiteit van bepaalde CYP-enzymen induceren en daarmee van invloed kunnen zijn op het metabolisme van medicijnen [5, 6].

Of een interactie klinisch relevant is, hangt behalve van het type interactie mede af van de therapeutische breedte van een geneesmiddel. Veel interacties zijn nog niet goed onderzocht en dus zijn de mogelijke gevolgen ook nog niet bekend. Uit beschrijvingen van casussen in vakliteratuur blijkt echter dat ingrijpende wijzigingen in het voedingspatroon van mensen die geneesmiddelen gebruiken, met name bij ingestelde medicijnen, ernstige en in zeldzame gevallen zelfs fatale gevolgen kunnen hebben [4, 8-16]. Zo zijn er verschillende meldingen gedaan bij het Comité van Safety of Medicines van interacties tussen cranberrysap en warfarine (anticoagulantia). Bij één man met een fatale afloop. Hij stierf aan inwendige bloedingen. Warfarine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door P450CYP2C9. Verondersteld werd dat de in cranberrysap aanwezige bioflavonoïden de activiteit van dit enzym remden met als gevolg een sterkere werking van het geneesmiddel [16]. Warfarine is in Nederland (nog) niet geregistreerd. Het wordt op dit moment alleen in sommige ziekenhuizen gebruikt voor kinderen (intraveneus). Van de in Nederland gebruikte anticoagulantia (fenprocoumon en acenocoumarol) wordt acenocoumarol ook door P450CYP2C9 gemetaboliseerd.

Het risico op klinisch relevante interacties neemt toe, als patiënten plotseling (drastische) veranderingen in hun eetgewoonten gaan aanbrengen. Bijvoorbeeld door het volgen van een bepaald (gezondheidsbevorderend- en/of afslank-) dieet of door opeens grote hoeveelheden of sterk wisselende hoeveelheden van een bepaald voedingsmiddel te consumeren [2, 3, 6].

### De invloed van micronutriënten (voedingssupplementen) op geneesmiddelen

Micronutriënten (voedingssupplementen) kunnen van invloed zijn op bijvoorbeeld de absorptie of op het metabolisme van geneesmiddelen. Micronutriënten kunnen de werking van een geneesmiddel verzwakken. Vitamine B6 kan de werking verminderen van orale anticonceptiva en van levodopa (medicijn tegen de ziekte van Parkinson). Bij anticoncep-

## Casus

***Meneer Thomas gebruikt verschillende medicijnen. Na een hartinfarct wil hij gezonder eten. Hij wil veel meer groenten en fruit in zijn dagelijkse voedingspatroon opnemen en overweegt om ook voedingssupplementen in te gaan nemen. Daarbij is het van belang dat hij rekening houdt met diverse wisselwerkingen die zouden kunnen optreden. Waar moet hij op letten als hij zijn voedingspatroon gaat veranderen of als hij supplementen in gaat nemen? [9]***

*De heer Thomas gebruikt de volgende medicijnen:*

- *captopril/hydrochloorthiazide (combinatie ACE-remmer en een thiazidediureticum)*
- *warfarine (anticoagulantia)*
- *fenytoïne (anti-epileptia)*

*Omdat chronische inname van fenytoïne kan leiden tot verlaagde spiegels van diverse B-vitaminen zou meneer Thomas kunnen overwegen een vitamine B-complex in te nemen. Echter, zowel inname van foliumzuur als inname van vitamine B6 kan leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van fenytoïne, waardoor de kans op een epileptische aanval toeneemt [3, 5]. Daarom zou meneer Thomas regelmatig moeten worden gecontroleerd als hij deze B-vitaminen inneemt. Dat geldt met name als hij meer dan 10 mg/dag vitamine B6 inneemt of als hij meer dan 1 mg/dag foliumzuur wil innemen. Fenytoïne interfereert ook met het vitamine D-metabolisme; fenytoïne verhoogt de metabolisering en versnelt de afbraak van 25-hydroxyvitamine D3. Als de heer Thomas niet voldoende vitamine D-rijke voedingsmiddelen eet en niet regelmatig buiten komt, zou hij aangemoedigd moeten worden om meer vitamine D-rijke voedingsmiddelen te eten, zoals vette vis. Hij zou ook vaker naar buiten moeten gaan. Helaas lukt het daarmee meestal niet een reeds bestaande deficiëntie op te heffen, zodat het aan te bevelen zou zijn om een vitamine D-supplement in te nemen, om het ontstaan van osteomalacie of osteopathie op de lange duur te voorkomen.*

*Fenytoïne heeft eveneens een daling van de vitamine K-spiegel tot gevolg [3, 5]. Bovendien is warfarine een vitamine K-antagonist. Bij langdurige inname kan op den duur een vitamine K-tekort ontstaan. Vitamine K is behalve voor de bloedstolling ook van belang voor de botstofwisseling [3, 5].*

*tiva gaat het hierbij om doseringen van meer dan 25 mg per dag en bij levodopa al bij doseringen van 2 tot 5 mg vitamine B6 per dag [3, 5]. Micronutriënten kunnen de werking van een geneesmiddel ook juist versterken. Zo versterkt bij gelijktijdige inname vitamine E de werking van acetylsalicylzuur (antitromboticum) [3, 5, 17, 18]. Zowel een vermindering van de werking als een versterking van de werking kan in bepaalde gevallen een potentieel gevaar voor de patiënt opleveren. Soms is het daarom beter om (hooggedoseerde) voedingssupplementen niet te combineren met bepaalde geneesmiddelen. Het is in ieder geval aan te bevelen om bij iemand die ook geneesmiddelen gebruikt een dosis langzaam te verhogen. >>*

*Toch moet meneer Thomas oppassen met het innemen van een supplement waar ook vitamine K in zit. Uit een beschrijving van drie casussen bleek dat 25 mcg vitamine K (via een supplement) al van invloed kon zijn op de INR waarde (International Normalized Ratio). De INR geeft de mate van antistolling aan [27]. Iemand die op anticoagulantia is ingesteld kan ook maar beter niet plotseling veel meer vitamine K-rijke groenten gaan eten, zoals broccoli, spruitjes en koolsoorten, omdat dit de werking van anticoagulantia zou kunnen verminderen [2]. Sojamelk en consumptie van grote hoeveelheden avocado kunnen eveneens een negatieve invloed hebben op de werkzaamheid van anti-coagulantia [3, 28]. Inname van een hoge dosering vitamine E daarentegen kan de werking van anticoagulantia potentiëren, waardoor bloedingen kunnen optreden. Het gaat hierbij om doseringen boven de 400 IE. Ook een hoge dosis vitamine A, hooggedoseerde visoliecapsules en consumptie van grote hoeveelheden cranberrysap kunnen de antistolling versterken [3, 16]. Inname van genoemde supplementen/voedingsmiddelen bij antistollingsmiddelen wordt ontraden, tenzij dit onder begeleiding van de trombosedienst gebeurt. Tot slot gebruikt de heer Thomas captopril/hydrochloorthiazide. Bij langdurige inname van hogere doseringen thiazidediuretica kan kaliumverlies optreden, maar hypokaliëmie wordt bij de heer Thomas voorkomen door het kaliumsparend effect van captopril. Mogelijk kan wel verlies optreden van andere vitaminen/mineralen [26].*

*Bovenstaande (bewerkte) casus laat zien dat er vele wederzijdse wisselwerkingen mogelijk zijn bij de medicatie van de heer Thomas. In hoeverre genoemde interacties ook daadwerkelijk klinische gevolgen zullen hebben, is van diverse factoren afhankelijk.*

## Referenties

1. Tschanz C, Stargel WW, Thomas JA. Interactions between drugs and nutrients. *Advances in Pharmacology* 1996;55:1-26
2. Wal J van der, Solkema BGH. Eenmaal daags bij de maaltijd. Interacties tussen medicijnen en voedsel. *Pharma Selecta* 1998; 97-101
3. Sissingh-Blok LG, Munck-Khoe LK. Interacties. Suppletie-adviezen bij geneesmiddelengebruik. *Nieuwsbrief* 68. Stichting Science & Nutrition, 1998
4. Liel Y, Itarman-Boehm L and Shany S. Evidence for a clinically important effect of fiber-enriched diet in the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Endocrin Pract* 2001;7(3):193-4
5. Sissingh-Blok LG. Interacties tussen geneesmiddelen, voeding en micronutriënten, 1990. ISBN 90-800620-3-0
6. Stolk LML, Boersma HH. Innemen 2 uur voor of na een menu met spruitjes. *Voeding en het metabolisme van geneesmiddelen. Pharmaceutische weekblad* 1998;134(36):1254-9
7. Pronsky ZM. *Food-medication interactions handbook*, 13th edition, 2004
8. Mason P. Food and medicines. *The Pharmaceutical Journal* 2002;269: 571-3
9. Mason P. Nutritional Supplements and drugs. *The Pharmaceutical Journal* 2002;269:609-11
10. Walker FB 4th. Myocardial infarction after diet-induced warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1984;144(10):2089-90
11. Ray K, Dorman S and Watson R. Severe hyperkalaemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE-inhibitors by hypertension: a potentially life threatening interaction. *J Hum Hypertension* 1999;13(10):717-20
12. Sonnichsen AC, Donner-Banzhoff N and Baum E. Food-drug interactions; an underestimated risk. *MMW Fortschr Med* 2005;147(44):31-4
13. Bell DS, Ovale F. Use of soy protein supplement and resultant need for an increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract.* 2001 May-Jun;7(3):193-4
14. Wallace AW, Amsden GW. Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J of Clin Pharmacology* 2003;42:437-43
15. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: What have we learned? *J of Clin Pharmacol* 2004;44:559-69
16. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(1429):1454
17. Liede KE, Hauka JK, Sax LM et al. Increased tendency towards gingival bleeding caused by joint effect of alpha-tocopherol supplementation and acetylsalicylic acid. *Ann Med* 1998;30:542-6
18. Polasek J. Acetylsalicylic acid and vitamin E in prevention of arterial thrombosis. *Can J Cardiol* 1997;13(5):533-5
19. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM et al. Folate for depressive disorder: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2):251-6
20. Alpert EA. Nutrition and Depression: The Role of folate. *Nutr Rev* 1997;55(5):145-9
21. Coppen A, Baily J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo-controlled trial. *J Affective Disorders* 2002;72(3):297-8
22. Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disorder* 1986;10:9-13
23. Kuhlwein A, Meyer HJ, Kleine MW. *Therapeutische Anwendung der B-vitamine. Wirkverstärkung von Diclofenac durch die vitamine B1 und b6. VitaMinSpur* 1993;8:73-4
24. Bruggemann G, Kuhler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. *A multicenter study* *Klin Wochenschr.* 1990 Jan 19;68(2):116-20
25. Bielenberg J. *Arzneimittel und vitamine. Fallbeispiele für die tagliche Bereitungspraxis*, 1995. ISBN 3-7741-0457-3
26. Pelton R, Lavalle JB, Hawkins EB et al. *Drug-induced nutrient depletion handbook*, 1999-2000. ISBN 0-916589-79-X
27. Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R et al. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother* 2003 ;37(11) :1603-6
28. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Am Fam Physician* 2003;68(8):1539-42

Geneesmiddelen kunnen de status van essentiële micronutriënten in het lichaam negatief beïnvloeden via remming van de absorptie, synthese, transport, opslag, metabolisme of excretie. In de meeste gevallen benadeelt een interactie de biologische beschikbaarheid van één of meerdere vitaminen en/of mineralen door verminderde absorptie, versnelde afbraak of verhoogde uitscheiding [3]. Soms is de werking van een geneesmiddel juist gebaseerd op een antagonistisch effect, zoals bij anticoagulantia (vitamine K-antagonisten) en bij onder andere methotrexaat, sulfonamiden en trimethoprim (foliumzuurantagonisten). Bij chronische inname kan op den duur een tekort ontstaan.

Geneesmiddel geïnduceerde deficiënties kunnen voor de patiënt ernstige gevolgen hebben [3, 5, 25, 26]:

- het ziekteproces kan door een slechte voedingsstatus ongunstig worden beïnvloed
- er kunnen (deficiënt afhankelijke) bijwerkingen optreden
- er kan mogelijk een andere ziekte ontstaan

Of interacties klinisch relevant zijn, zal mede afhankelijk zijn van:

- medicatieduur
- dosering
- het desbetreffende geneesmiddel
- het voedingspatroon van de patiënt
- voedingsstatus van de patiënt
- leeftijd van de patiënt

Risicogroepen zijn met name ouderen, omdat zij vaak meerdere geneesmiddelen innemen (polyfarmacie) en omdat bij deze groep zowel de inname als de absorptie van nutriënten afgenomen kan zijn. Ook chronisch zieken (ook kinderen!), zwangeren/lacterende vrouwen en patiënten met een slechte voedingsstatus behoren tot de risicogroepen.

Geneesmiddelgroepen waarvan langdurige inname vaak tot een verlaagde status van bepaalde nutriënten leiden, zijn o.a. anti-epileptica, corticosteroïden en diuretica. Gezien de toename van het aantal publicaties, lijkt het er op dat onderzoekers zich steeds meer bewust worden van het fenomeen ‘geneesmiddel-geïnduceerde deficiënties’ [26].

## Conclusie

Interacties tussen voeding en geneesmiddelen zijn complex en de klinische relevantie is van veel factoren afhankelijk. Hoewel onderzoeksresultaten niet éénvoudig zijn, is het op dit moment belangrijk er rekening mee te houden dat interacties kunnen optreden en gevolgen kunnen hebben. Meer kennis bij behandelaars over interacties tussen voeding en geneesmiddelen zou bij kunnen dragen aan een betere voorlichting aan patiënten en daarmee aan een veiliger en efficiënter medicijngebruik. Anderzijds zou meer kennis over functies van micronutriënten en tijdige herkenning van gebreksymptomen het ontstaan van deficiënties kunnen voorkomen door tijdig te suppleren. Mogelijk kan hierdoor een aantal bijwerkingen, in sommige gevallen verergering van de ziekte en/ of het ontstaan van een andere ziekte worden voorkomen. <<

De laatste jaren neemt bij onderzoekers de belangstelling voor gunstige nutriënt-geneesmiddel-combinaties toe. Onderzocht wordt in hoeverre gebruik gemaakt kan worden van een synergetisch effect tussen een bepaald nutriënt en geneesmiddel. Voorbeelden:

- Toevoeging van foliumzuur aan de standaardtherapie voor depressie gaf in een aantal gevallen een sterkere (betere) repons op de behandeling. Dit gold met name voor fluoxetine (SSRI), maar trad ook op bij sertraline (SSRI), nortriptyline (TCA) en lithium [19-22].
- De pijnstillende werking van diclofenac (NSAID) kan worden versterkt door combinatie met vitamine B1 , B6 (en B12) [23, 24]

*“In de praktijk wordt nog maar in een beperkt aantal gevallen gebruik gemaakt van gunstige nutriënt-geneesmiddel-combinaties”*

Micronutriënten kunnen ook worden ingezet om bijwerkingen te verminderen. Voorbeelden:

- Vitamine E beschermt tegen oxidatieve schade door dapson (antibioticum) [3, 5]
- Vitamine B6 vermindert centrale bijwerkingen (m.n. tremor) van theofylline (anti-astmamiddel) [3, 5]
- Selenium beperkt cisplatine-geïnduceerde nierschade (vitamine C ook) en beenmergsuppressie. Cisplatine is een cytostaticum [3, 5]

In de praktijk wordt nog maar in een beperkt aantal gevallen gebruik gemaakt van gunstige nutriënt-geneesmiddel-combinaties

## De invloed van geneesmiddelen op de voedingsstatus

### *Beïnvloeding van smaak, reuk en eetlust*

Geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de inname van nutriënten, omdat ze smaak- en reukstoornissen kunnen veroorzaken. Bovendien kunnen sommige geneesmiddelen de eetlust verlagen. Ongeveer een kwart van de bijwerkingen van medicijnen zijn effecten op het maag-darmkanaal, zoals misselijkheid, overgeven, diarree of verstopping [7, 9].

### *Geneesmiddel geïnduceerde deficiënties*

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat inname tot een verhoogde behoefte aan bepaalde nutriënten leidt. Dat geldt bijvoorbeeld voor bepaalde cholesterolverlagende die de absorptie van vetoplosbare vitaminen verminderen, voor het antihypertensivum hydralazine (foliumzuurantagonist) en voor anti-epileptica waarvan chronische inname kan leiden tot een verlaagde spiegel van een aantal B-vitaminen, vitamine D en vitamine K [2, 3, 5].