

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

**Redactieraad:** Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 2, nr. 2

19 januari 1968.

## WISSELWERKING TUSSEN GENEESMIDDELEN \*

De laatste jaren raakt men meer en meer doordrongen van de grote betekenis, die men bij de dagelijkse farmacotherapie aan de wisselwerking tussen geneesmiddelen moet toekennen (1). Voordien hield men zich gewoonlijk alleen met wisselwerkingen bezig, die voor de behandeling van voordeel beloofden te zijn, zoals die, welke kunnen optreden bij combinaties van geneesmiddelen met in therapeutische zin synergistische werkingen, of het gebruik van antidota bij vergiftigingen.

Toen de mono-amino-oxydase (MAO-) remmers en vele andere psychofarmaca, alsmede de oraal werkzame diuretica ter beschikking kwamen, werd de aandacht meer dan voorheen op de mogelijkheid van ongewenste interacties tussen geneesmiddelen gericht. Ook ging men inzien, dat de als nuttig geachte wisselwerkingen kritischer dan voorheen dienen te worden onderzocht. Het is niet eenvoudig de bijzonderheden van alle mogelijkheden tot een wisselwerking van geneesmiddelen bij het dagelijks voorschrijven steeds voor ogen te houden; er is dan ook behoefte aan schema's, waarbinnen de snel toenemende hoeveelheid nieuwe gegevens overzichtelijk kan worden gerangschikt.

Schema's, zoals het overzicht van McIver (2), zijn niet bedoeld om bij het schrijven van een recept te worden gehanteerd. Daarnaast wordt bij de opgaven van wisselwerkingen veelal geen onderscheid gemaakt tussen de goed gedocumenteerde effecten en die welke minder zeker worden geacht. Toch zijn dergelijke opgaven bruikbaar, wanneer men uitgaat van de wijzen, waarop geneesmiddelen onderling op elkaar kunnen inwerken.

In de volgende opgave van interacties tussen geneesmiddelen is aan het gebruik van geneesmiddelencombinaties tegen micro-organismen of maligne gezwellen voorbijgegaan, omdat hierbij van overwegingen, die niet in de onderstaande indeling passen, wordt uitgegaan.

\* Ontleend aan: Drug and Therapeutics Bulletin, 5, (1967), 89-92.

De inhoud van het Geneesmiddelenbulletin geeft niet noodzakelijkerwijze de persoonlijke mening van ieder Redactielid weer.

### 1. Buiten het lichaam.

Een lijst van zelfs maar een deel van de primaire fysische en chemische onverenigbaarheden neemt al meer dan een bladzijde in het boek van Goodman & Gilman (3) in beslag. De in deze wisselwerkingen slimmerende gevaren zijn evenwel voornamelijk voor het combineren van injectie- en infusievloeistoffen van betekenis. Suxamethonium en thio-pental b.v. zijn chemisch onverenigbaar; de stabiliteit van vetemulsies voor parenteraal gebruik wordt door vele elektrolyten verstoord.

### 2. Op de plaats van toediening.

a. In het maagdarmkanaal: atropine-achtige stoffen en opiaten vertragen de ontleding van de maag en kunnen de resorptie van oraal toegediende basische farmaca vertragen. Geneesmiddelen kunnen in de darm op elkaar inwerken en onoplosbare verbindingen vormen. Tetracyclines vormen bijvoorbeeld met calcium en aluminium chelaten, die niet worden geresorbeerd; deferoxamine (desferrioxamine B) vormt met ijzer een chelaat en wordt daarom ter behandeling van ijzerintoxicatie gebruikt. De in de darminhoud aanwezige vetten uit het voedsel kunnen de resorptie van een in vet oplosbaar geneesmiddel vergroten. Dit betekent bij griseofulvine een therapeutisch voordeel, maar kan bij tetrachloor-ethyleen de oorzaak van een vergiftiging zijn. Vloeibare paraffine wordt slecht geresorbeerd, het kan de in vet oplosbare vitamines vasthouden en de resorptie daarvan tegengaan.

b. Op de plaats van inspuiting: de resorptie van geneesmiddelen in de weefsels wordt vertraagd door vasoconstrictoren en versneld door vasodilatatoren. Hyaluronidase vergemakkelijkt de lokale verspreiding van ingespoten stoffen.

### 3. Tijdens het transport of op de plaats van opslag.

a. Geneesmiddelen kunnen in plasma op elkaar inwerken: heparine bindt zich aan protamine en deferoxamine aan ijzer; in beide gevallen treedt 'neutralisering' van de farmacologische werking op.

b. Vaker komt het voor, dat geneesmiddelen elkaar van de bindingsplaatsen aan de plasma-eiwitten verdringen (4). Door de binding worden zij minder werkzaam<sup>1</sup>; het 'verdrongen' geneesmiddel werkt sterker. Zwak zure farmaca, zoals fenylbutazon, sulfonamiden, sulfonylureum-derivaten (b.v. tolbutamide), cumarine-anticoagulantia, salicylaten, methotrexaat en clofibraat worden aan plasma-albumine gebonden. Het aantal bindingsplaatsen is beperkt; een reeds gebonden geneesmiddel kan door een ander, dat een grotere affiniteit voor de bindingsplaats heeft, uit de eiwitbinding worden verdrongen. Dientengevolge zal de hoeveelheid ongebonden geneesmiddel - zelfs zonder dat dit nog langer wordt toegediend - plotseling stijgen en de werking ervan kan toenemen. Op deze wijze kan het zich voor 98% aan albumine bindende fenylbutazon b.v. een cumarinepreparaat uit zijn eiwitbinding verdringen met een bloeding als gevolg (5). Ook de behandeling van diabetici met tolbutamide kan door een dergelijke wisselwerking tussen geneesmiddelen worden verstoord.

c. Bindingsplaatsen in de weefsels zijn voor een soortgelijke wisselwerking verantwoordelijk. De malariatherapeutica mepacrine en pamaquine worden beide vooral in de lever gebonden; wordt pamaquine na mepacrine toegediend, dan vindt de binding van pamaquine niet plaats en een onder normale omstandigheden onschadelijke dosis veroorzaakt intoxicatieverschijnselen (6). Chloroquine kan in dit opzicht op dezelfde wijze ten opzichte van mepacrine werken.

### 4. Op de plaats van de inwerking.

a. Op dezelfde receptor. Een bekend voorbeeld hiervan is de competitieve wisselwerking tussen twee geneesmiddelen, zoals tussen foliumzuur en methotrexaat, morfine of pethidine en nalorfine, isoprenaline en propranolol, histamine en antihistaminica, vitamine K<sub>1</sub> en de cumarinen.

b. Op fysiologisch verwante plaatsen ('fysiologische' wisselwerkingen).

- 1e. Beide geneesmiddelen kunnen op fysiologisch nauw verwante plaatsen inwerken, b.v. doordat het ene een weefsel van een endocriene stof ont- doet. Guanethidine vermindert de noradrenalinevoorraad van de adre- nergische zenuwen en hun uiteinden; de adrenergische receptoren wor- den hierdoor zeer gevoelig voor exogeen noradrenaline, waardoor de werking hiervan wordt versterkt. Onder deze categorie valt b.v. ook het antagonisme tussen de cholinesteraseremmers en de niet-depola- riserende curare-achtige stoffen, zoals tubocurarine. Oestrogenen en progestagenen werken in sommige opzichten antagonistisch en in andere synergistisch.
- 2e. Veelal grijpen geneesmiddelen op verschillende plaatsen in éénzelfde fysiologisch regulatiemechanisme aan, zo versterkt b.v. de door oraal werkzame diuretica veroorzaakte kaliumdepletie de werking van hart- glycosiden. Thiazidediuretica versterken de werking van hypotensiva wellicht door wijziging van de elektrolytenconcentratie in de arterie- musculatuur. Het (pressor)effect van noradrenaline wordt in aanwezig- heid van atropine versterkt, doordat atropine de door noradrenaline veroorzaakte reflex-bradycardie verhindert op te treden. Propranolol belet het vrijkomen van melkzuur uit de spieren; hierbij kan de functie van de  $\beta$ -receptoren een rol spelen. Bijgevolg komt er minder melk- zuur voor omzetting in de lever tot glucose ter beschikking; propranolol kan daardoor - met name bij glycogeenarmoede van de lever - een in- suline-hypoglykemie langer doen aanhouden (7). Het versterkte effect van alcohol in combinatie met antihistaminica, barbituraten, tranquil- lizers en andere farmaca die het gedrag beïnvloeden, of de samenge- stelde wisselwerking tussen amfetaminen en barbituraten, zijn welis- waar alledaagse voorbeelden, maar over de hierbij in het geding zijnde fysiologische mechanismen is nog maar weinig bekend.

#### 5. Werking op enzymen, die bij de omzetting van farmaca een rol spelen.

a. Remming van een dergelijk enzym kan de werking versterken van een geneesmiddel, dat onder normale omstandigheden door dat enzym geïnactiveerd wordt. Cholinesteraseremmers versterken de werking van suxamethonium en andere choline-esters die gewoonlijk door cho- linesterase onwerkzaam worden gemaakt. Mono-amino-oxydase- remmers remmen enzymen, die onder normale omstandigheden zowel het in verschillende voedingsmiddelen aanwezige tyramine als verschil- lende andere sympathicomimetica (b.v. fenylefrine) inactiveren. MAO- remmers potentiëren dus de werking van dergelijke sympathicomimetica, maar niet van ingespoten noradrenaline, dat voornamelijk door een an- der enzym - catechol O-methyltransferase - wordt geïnactiveerd (8).

MAO-remmers blijken eveneens enzymen te remmen, die bij de inac- tivering van pethidine, barbituraten en fenothiazines een rol spelen.<sup>2</sup>  
b. Stimuleren van de omzetting van farmaca. Vele geneesmiddelen, zoals fenobarbital, fenylbutazon en verschillende hypnotica, verhogen in de lever het gehalte aan enzymen, die de omzetting van geneesmid- delen veroorzaken (enzym-inductie) (9, 10, 11). Bij patiënten, die lang- durig met fenobarbital worden behandeld, zal een aantal geneesmiddelen, waaronder fenytoïne, griseofulvine en dicumarol, sneller dan normaal worden geïnactiveerd. Zo kan een zorgvuldig op de combinatie van fenobarbital en dicumarol ingestelde patiënt door het plotseling ont- houden van het barbituraat een gevaarlijke daling van de protrombine- spiegel (verlenging van de protrombinetijd) vertonen met bloedingen als gevolg. Dit werkingsmechanisme is verhoudingsgewijs weinig bij de mens onderzocht, maar het kan bij een groot aantal veel gebruikte geneesmiddelen van invloed zijn.

#### 6. Invloed op de uitscheiding van farmaca.

a. Een specifiek uitscheidingsmechanisme in de nier kan worden geremd; probenecid b.v. vermindert de tubulaire uitscheiding van penicilline en

van para-aminosalicylzuur.

b. De pH van de urine kan op de mate van uitscheiding van geneesmiddelen invloed hebben. Wanneer een geneesmiddel een zwakke base of een zwak zuur is, zal het in geïoniseerde vorm sneller worden uitgescheiden. Zwakke basen, zoals pethidine en amfetaminen, worden daarom in zure urine sneller uitgescheiden, dan in alkalische; in alkalisch glomerulusfiltraat is een groot deel niet geïoniseerd en dit wordt in sterke mate in de tubuli teruggeresorbeerd. Omgekeerd worden op dezelfde wijze zwakke zuren, zoals salicylaten en fenobarbital, sneller uitgescheiden, wanneer de urine alkalisch is<sup>3</sup>. Onder de farmaca, die de pH van de urine wijzigen, behoren o.a. aanzurende stoffen (ascorbinezuur in grote doses, ammoniumchloride, citraten), alkaliserende stoffen (bicarbonaat) en carboanhydraseremmers, zoals acetazolamide en dichloorfenamide, die indirect de zuurgraad van de urine beïnvloeden.

#### Waarschuwingen.

Voor het ontwarren van de bijzonderheden van een bepaalde onverwachte interactie is een uitgebreid systematisch onderzoek nodig, omdat met vele variabelen rekening moet worden gehouden.

Alle bijzonderheden van de huidige en vroeger toegepaste behandelingen moeten bij de anamnese van de patiënt worden vastgesteld. Zowel de dosis en de tijdsduur van het gebruik van elk geneesmiddel als de volgorde waarin de verschillende farmaca werden toegediend, alsmede daartussen gelegen intervallen en het gebruikte voedsel, kunnen van belang zijn (12). Bij het voorschrijven van een geneesmiddel dient de patiënt voor eventuele wisselwerkingen met andere geneesmiddelen, voedsel of alcohol te worden gewaarschuwd. Wanneer de mate van het risico voor schadelijke werkingen variabel is, is bijzondere voorzichtigheid geboden.

#### Conclusie.

Een enkelvoudig geneesmiddel heeft maar zelden alleen de werkingen, die de voorschrijvende arts wenst. Het wordt steeds duidelijker, dat het gelijktijdig gebruik van twee of meer geneesmiddelen een reeds gecompliceerde zaak nog ingewikkelder maakt. Daarom kan een combinatie van geneesmiddelen of een samengesteld preparaat in het algemeen beter worden vermeden, tenzij er duidelijke voordelen voor de patiënt zijn te verwachten en men eventuele ongewenste wisselwerkingen zoveel mogelijk in overweging heeft genomen.

#### Opmerkingen van de Redactieraad:

1. Tevens kan daardoor echter de werkingsduur van het toegediende geneesmiddel worden verlengd: door de eiwitbinding kunnen omzetting en uitscheiding worden geremd, waardoor de eiwitgebonden fractie als het ware een 'circulerend' depot vormt, waaruit de (vrije) werkzame stof geleidelijk wordt afgegeven.
2. De wisselwerking tussen MAO-remmers en antidepressiva, zoals amitriptyline, wordt aan de remming van de afbraak van noradrenaline in het centraal zenuwstelsel toegeschreven.
3. Van dit principe kan overigens ook gebruik worden gemaakt, wanneer het erom gaat - b. v. bij intoxicaties door salicylaten - een overmaat van een geneesmiddel uit het lichaam te verwijderen.

## ENKELE BELANGRIJKE WISSELWERKINGEN

De onderstaande lijst is niet volledig; met name zijn de gevolgen van het combineren van geneesmiddelen bij de behandeling van infecties en van maligne tumoren niet vermeld.

<u>Het geneesmiddel:</u>	<u>in combinatie met:</u>	<u>veroorzaakt:</u>
salicylaten	-cumarine-anticoagulantia -tolbutamide, chloorpropamide -methotrexaat -probenecid	-versterkte remming van de bloedstolling  -versterking hypoglykemische werking -versterking toxiciteit methotrexaat -antagonisme van uricosure werking
sulfonamiden	-tolbutamide, chloorpropamide -procaine	-versterking hypoglykemische werking -verminderde werkzaamheid van het sulfonamide
barbituraten	-cumarine-anticoagulantia -griseofulvine	-antagonisme van bloedstollingsremming -versnelde inactivering griseofulvine
efedrine	-digitalis	-versterken elkaars toxiciteit
fenylbutazon	-cumarine-anticoagulantia	-versterkte remming bloedstolling
(oxy)fenylbutazon	-tolbutamide, chloorpropamide	-versterking hypoglykemische werking
thiazidediuretica	-hypotensiva -corticosteroiden -digitalis	-versterking bloeddrukverlagende werking -toegenomen kans op hyperglykemie -toegenomen kans op digitalisintoxicatie
corticosteroiden	-thiazidediuretica	-toegenomen kans op hyperglykemie
guanethidine	-imipramine etc., amfetaminen	-antagonisme van hypotensieve werking
methyl dopa	-fenothiazines, thiazidediuretica -MAO-remmers	-versterking van hypotensieve werking -excitatieverschijnselen (13)
fenothiazines	-hypotensiva	-versterking van hypotensieve werking
tolbutamide, chloorpropamide	-fenylbutazon, MAO-remmers, salicylaten, (oxy)fenylbutazon, sulfonamiden	-versterking hypoglykemische werking
streptomycine, neomycine	-tubocurarine, gallamine -hypotensiva, thiazide- diuretica	-versterking van neuromusculaire blokkering  -versterking van hypotensieve werking
MAO-remmers	-centrale stimulantia (coffeine) -insuline, tolbutamide, chloorpropamide -sympathicomimetica (b.v. fenylefrine, amfetaminen) -bepaalde voedingsmiddelen (kaas, gist- en vleesextracten, wild, tuinbonen, yoghurt) -antidepressiva (imipramine, amitryptiline, etc.)	-versterking van centrale stimulering  -versterking hypoglykemische werking  -hypertensie  -hypertensie  -hevige vegetatieve (fatale) reacties (14)
alcohol	-antihistaminica, barbituraten, fenothiazines, tranquillizers	-versterkte werkingen

### LITERATUUR:

- (1) Leading article, Lancet, II, (1962), 818 en I, (1962), 82.
- (2) McIver, A.K. Pharm.J., 199, (1967), 205.
- (3) Goodman, L.S. en A. Gilman. Pharmacological Basis of Therapeutics, 3th ed. Macmillan/New York, (1965), 1722.
- (4) Brodie, B.B. Proc.roy.Soc.Med., 58, (1965), 946.
- (5) Brodie, B.B. Proc.roy.Soc.Med., 58, (1965), 943.
- (6) Zubrod, C.G. e.a. J.clin.Invest., 27, (1948), 114.
- (7) Antonis, A. e.a. Lancet, I, (1967), T135.
- (8) Elis, J. e.a. Brit.med.J., II, (1967), 75.
- (9) Burns, J.J. en A.H. Conney. Proc.roy.Soc.Med., 58, (1965), 955.
- (10) Remmer, H. Proc.Europ.Soc.for Study of Drug Toxicity, 4, (1964), 57.
- (11) Wolstenholme, G. en R. Porter. (Eds) Discussion in Ciba Symp. on Drug Responses in Man. Churchill/London, (1967), 68-70.
- (12) Dundee, J.W. Recent Advances in Anaesthesia and Analgesics in Anaesthesia Associated with Iatrogenic Conditions, 9th ed. Ed. Langton Hewer. Churchill/London, (1963), 324.
- (13) van Rossum, J.M. Lancet, I, (1963), 950.
- (14) Sjöqvist, F. Proc.roy.Soc.Med., 58, (1965), 967.