Een onschuldig calciumtabletje?

Ewoud Baarsma, Marlotte van der Veer, Sophie Verhulst, Annemieke Koolhaas, Tilly Groot, Bregtje Lemkes

Nederlanders gebruiken grote hoeveelheden zelfzorggeneesmiddelen en voedingssupplementen. Deze zijn relatief onschuldig, ook al is de gezondheidswinst soms twijfelachtig, maar sommige mineralen hebben relevante interacties met antibiotica. Tel daarbij op dat calciumcarbonaat in de huisartsenpraktijk een van de meest voorgeschreven geneesmiddelen is, met een half miljoen gebruikers, en het zal duidelijk zijn dat mineralengebruik een plaats verdient in het medicatiebewakingssysteem.

Jaarlijks lopen ongeveer 27.000 mensen in Nederland lymeziekte op na een tekenbeet. Zo'n 90% van de diagnoses betreft erythema migrans.[1] De behandeling van eerste keus is doxycycline, dat de *Borrelia*-spirocheten vrijwel altijd doodt.[2-4] De literatuur suggereert dat persisterende infecties zeldzaam zijn, maar een kuur doxycycline doet niet altijd alle klachten verdwijnen.[4] Een deel van de patiënten houdt gegeneraliseerde klachten, zonder objectiveerbare symptomen van lymeziekte.[4,5] Van dit zogeheten post-lymeziektesyndroom met soms milde, maar ook soms ernstige klachten is nog geen pathofysiologisch mechanisme bekend en een evidencebased behandeling ontbreekt. Bij de meeste patiënten zal de huisarts echter na het voorschrijven van doxycycline niets meer van de patiënt vernemen met betrekking tot lymeziekte. Wat is hier dan anders gegaan?
Erythema migrans is niet altijd geheel verdwenen na afronding van de antibioticumkuur. Een resterytheem duidt niet per se op een persisterende infectie – het kan zijn dat de huid nog niet volledig is hersteld – maar alertheid is geboden. Als het erytheem groter of feller wordt, of na een aantal weken onveranderd is, kan dit erop wijzen dat de infectie niet is verdwenen. In dat geval moet de huisarts de diagnose heroverwegen en zo nodig overleggen met de specialist.

ONOPLOSBARE COMPLEXEN

Doxycycline is een bacteriostatisch antibioticum uit de tetracyclinegroep, waartoe ook tetracycline, minocycline, tigecycline en demeclocycline behoren. De mate van absorptie van de genoemde middelen verschilt: de biologische beschikbaarheid van tetracycline is 75 tot 80%, die van doxycycline is nagenoeg 100%.[6,7] Tetracyclines kunnen echter onoplosbare complexen vormen met divalente en trivalente ionen in het maag-darmkanaal, zoals calciumzouten, waardoor hun biologische beschikbaarheid afneemt. Een interactie met calcium is beschreven voor alle tetracyclines, het bewijs voor die interactie is het sterkst bij tetracycline zelf. Uit onderzoek blijkt dat gelijktijdige inname met een glas melk de blootstelling aan tetracycline doet dalen met gemiddeld 55% (uitersten 40 tot 65%).[8-12] Doxycycline is lipofieler en lijkt minder sterk aan calcium te binden dan tetracycline, en gedraagt zich daarom gunstiger in een calciumrijke omgeving.[12] In een onderzoek daalde de systemische blootstelling aan doxycycline met 20% bij gelijktijdige inname met een glas melk.[13] Nu bevat een glas melk

CASUS: VROUW MET ERYTHEEM

Een 57-jarige vrouw komt op het spreekuur met een zich uitbreidende rode vlek op het onderbeen na een tekenbeet [**figuur**]. De huisarts denkt aan erythema migrans en geeft een kuur doxycycline 100 mg 2 dd gedurende 10 dagen. De patiënte heeft in 2015 een gastric bypass gekregen; sindsdien heeft zij een normaal BMI. Zij gebruikt een vrij verkrijgbaar multivitaminesupplement met mineralen en ook calciumcarbonaat/D3 1000 mg/800 EH. Na de eerste antibioticumkuur volgt, met een interval van enkele dagen, nog een tweede kuur van 10 dagen. Bij controle, inmiddels 7 weken na het eerste consult, is het erytheem nog altijd zichtbaar. Speelt hier een persisterende *Borrelia*-infectie? Vanwege het risico op gedissemineerde lymeziekte verwijst de huisarts de patiënte naar een multidisciplinair lymeziektecentrum.

Figuur

Erythema migrans op het onderbeen. Links: lokale reactie op de tekenbeet met een duidelijk erythema migrans. Rechts: 6 dagen later beginnend aspect van de klassieke *bull's-eye lesion*.

DE KERN

- Calcium-, ijzer-, magnesium- en zinkzouten (di- en trivalente ionen) in het maag-darmkanaal kunnen onoplosbare complexen vormen met tetracyclines.
- Vraag bij het voorschrijven van tetracyclines actief naar gebruik van zelfzorgsupplementen.
- Binding aan di- en trivalente ionen kan de resorptie van tetracyclines sterk doen afnemen en kan daardoor leiden tot therapiefalen.
- Het is belangrijk dat een medicatiebewakingssysteem ook alle informatie over zelfzorggeneesmiddelen bevat en dat voorschrijvers en apothekers de interacties met deze middelen bewaken.

180 mg calcium en dat is aanzienlijk minder dan een tablet calciumcarbonaat (500 of 1000 mg).
In vitro lijkt doxycycline een-op-een te binden aan calcium: bij gelijke hoeveelheden binden beide stoffen volledig.[14,15] Theoretisch is er bij de gebruikelijke doseringen calcium (1000 mg) en doxycycline (100 mg) dus een ruim calciumoverschot van 24,9 mmol tegenover 0,3 mmol. In dit theoretische scenario vormen alle doxycyclinemoleculen een complex met calcium, maar hoe stabiel deze complexen zijn in het maag-darmkanaal en of ze allemaal daadwerkelijk ongeabsorbeerd blijven, wordt uit de literatuur niet geheel duidelijk. Ook andere di- en trivalente ionen zoals magnesium, zink en ijzer vormen complexen met tetracyclines. Vooral ijzerionen zijn geduchte complexvormers: 1 ijzerion kan 2 of 3 doxycyclinemoleculen binden, dus zelfs een lage concentratie ijzer kan de biologische beschikbaarheid van doxycycline sterk doen afnemen.[11,12] De vrij verkrijgbare supplementen die de patiënte in onze casus gebruikte, kunnen in theorie dus hebben bijgedragen aan een verminderde werkzaamheid van de doxycycline, ook al is hun invloed in vivo moeilijk te bepalen.

COMPLICERENDE FACTOREN

De meeste patiënten kunnen wel stoppen met de suppletie van mineralen (zoals calcium) zolang de antibioticumkuur duurt, maar dat is niet bij alle patiënten mogelijk of wenselijk. Zo had onze patiënte een gastric bypass (Roux-en-Y) die een deel van de maag en het duodenum passeerde. Door de bypass worden mineralen minder goed in het lichaam opgenomen, zodat suppletie is gewenst. Doxycycline wordt geabsorbeerd in het duodenum, dus ook daarvan was de opname mogelijk verminderd door de bypass.[16,17] In een geval als dit is het extra ongunstig de biologische beschikbaarheid van beide verder te laten afnemen door ze gelijktijdig in te nemen. Des te belangrijker is het algemene advies om tetracyclines ten minste 2 uur voor of 4 uur na de calciumtabletten in te nemen.[18]
Doxycycline heeft weliswaar een enterohepatische kringloop (het wordt met de gal opnieuw uitgescheiden in de darmen en daar nogmaals absorbeerd), maar bij deze intervallen lijkt de systemische blootstelling voldoende gewaarborgd.[12]

CASUS VROUW MET ERYTHEEM, VERVOLG

Er waren weinig klinische argumenten om de patiënte nogmaals te behandelen. Bij het bloedonderzoek werd *Borrelia*-IgG aangetroffen, maar dit kon zowel bij een persisterende als bij een doorgemaakte infectie passen. Therapiefalen kon daarmee niet worden aangetoond, maar ook niet worden uitgesloten. Gezien het reële risico op verminderde resorptie door de bypass en het calciumgebruik – en rekening houdend met de sterke voorkeur van de patiënte – werd besloten tot een pragmatische aanvullende behandeling met doxycycline 100 mg 2 dd gedurende 1 maand, alsof patiënte gedissemineerde lymeziekte had. De patiënte koos ervoor om met calciumcarbonaat te stoppen gedurende de kuur. Zij doorstond deze goed en was 6 maanden nadien nog altijd klachtenvrij.

PRAKTISCHE OVERWEGINGEN

Onze casus illustreert dat zelfzorggeneesmiddelen en ook veel voorgeschreven 'onschuldige' calciumtabletjes onvermoede gevolgen kunnen hebben. Bij onze patiënte konden meerdere factoren een rol spelen (de supplementen, de gastric bypass en ook bijvoorbeeld therapietrouw), maar de interactie tussen doxycycline en calciumsuppletie was voor de behandelend artsen de meest prominente verdachte. De effecten van deze interactie zijn vooralsnog grotendeels theoretisch, maar het staken van een eventuele suppletie of het splitsen van de innametijden weegt naar ons idee op tegen het risico van therapiefalen.
Naar aanleiding van deze casus hebben we de beheerder van het medicatiebewakingssysteem gevraagd de interactie tussen doxycycline en calcium, en die tussen doxycycline en bariatrische chirurgie, weer te gaan bewaken. Een medicatiebewakingssysteem is echter alleen effectief als de informatie waarop het is gebaseerd volledig is, dus wanneer alle contra-indicaties én alle zelfzorgmedicatie correct zijn geregistreerd. Een laatste les uit deze casus is dat een vangnetadvies bij erythema migrans zinvol is: huisarts en patiënt moeten opletten dat het erytheem niet langdurig onveranderd blijft of zich uitbreidt. ■

LITERATUUR

1. Aantal mensen met lyme ruim verviervoudigd [persbericht]. Bilthoven: Rijksinsitituut voor Volksgezondheid en Milieu, 16 april 2018.
2. Multidisciplinaire richtlijn Lymeziekte. Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging, 2013.
3. Wichers IM, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Behandelrichtlijn Tekenbeet en erythema migrans Utrecht: NHG, 2017. Versie 1.0, geraadpleegd op 15 februari 2021. Https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen.
4. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, Van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. BMJ 2020;369:m1041.
5. Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, Tulen AD, Knoop H, Gauw SA, et al. Prevalence of persistent symptoms after treatment for lyme borreliosis: A prospective observational cohort study. The Lancet Regional Health Europe 2021;6:100142.
6. Informatorium Medicamentorum: Tetracycline. Den Haag: KNMP Kennisbank, 2021.
7. Informatorium Medicamentorum: Doxycycline. Den Haag: KNMP Kennisbank, 2021.
8. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. Biopharm Drug Dispos 1997;18:459-63.

9. Mattila MJ, Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman CR. Interference of iron preparations and milk with the absorption of tetracyclines. In: Excerpta Medica International Congress Series no. 254. Toxicological problems of drug combinations. Amsterdam: Elsevier Science, 1972.
10. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. J Am Acad Dermatol. 1985;12(2 Pt 1):308-12.
11. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Bjorksten K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. Br Med J 1970;4:532-4.
12. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. Drugs 1976;11:45-54.
13. Rosenblatt JE, Barrett JE, Brodie JL, Kirby WM. Comparison of in vitro activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda) 1966;6:134-41.
14. Brion M, Berthon G, Fourtillan J-B. Metal ion-tetracyclines interactions in biological fluids. Potentiometric study of calcium complexes with tetracycline, oxytetracycline, doxycycline and minocycline and simulation of their distributions under physiological conditions. Inorganica Chimica Acta 1981;55:47-56.
15. Berthon G, Brion M, Lambs L. Metal ion-tetracycline interactions in biological fluids. 2. Potentiometric study of magnesium complexes with tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, and minocycline, and discussion of their possible influence on the bioavailability of these antibiotics in blood plasma. J Inorg Biochem 1983;19:1-18.
16. Geneesmiddelengebruik na bariatrische chirurgie. Amsterdam: Nederlandse Obesitas Kliniek, 2019.
17. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother 2006;58:256-65.
18. Medisch farmaceutische beslisregel tetracyclines + antacida/calcium (461-2). Den Haag: KNMP Kennisbank, 2020.
19. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Hoogste uitgaven aan twee DOAC-antistollingsmiddelen. Pharmaceutisch Weekblad 2021;156:12.

Baarsma ME, Lemkes BA, Van der Veer MA, Verhulst SH, Groot T, Koolhaas A. Een onschuldig calciumtabletje? Huisarts Wet 2021;64: DOI:10.1007/s12445-021-1291-z.
Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Interne Geneeskunde/Amsterdam UMC Multidisciplinair Lymeziekte Centrum: M.E. Baarsma, arts-onderzoeker, lyme@amsterdamumc.nl; dr. B.A. Lemkes, internist-infectioloog. Amsterdam UMC, locatie AMC, ziekenhuisapotheek: M.A.A. van der Veer, apotheker/aios ziekenhuisfarmacie; S.H. Verhulst, student farmacie. Service Apotheek van der Mooren, Aalsmeer: A. Koolhaas, apotheker. Huisartsenpraktijk Westeinder, Aalsmeer: T. Groot, huisarts.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.