



Dr. Han Siem is complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek/devitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

De combinatie van Tamoxifen met kruiden

In onze praktijk krijgen we regelmatig de vraag of Tamoxifen veilig is te combineren met diverse soorten kruiden. Het antwoord is complex, waarbij we het gunstige effect van suppletie moeten afwegen tegen potentiële klinisch relevante interacties met dit geneesmiddel. Indien de Tamoxifen-spiegel door de kruiden wijzigt dan kan dit leiden tot het ontstaan van bijwerkingen of het afnemen van de werkzaamheid van het middel. Om te begrijpen hoe kruiden een wisselwerking kunnen hebben met Tamoxifen, leg ik eerst de metabolisering van Tamoxifen uit en dan hoe kruiden ermee interacteren.

Tamoxifen is een niet-steroid trifenylethyleenderivaat met een anti-oestrogene werking op mammaweefsel door vermindering van de binding van natuurlijk oestrogeen aan de oestrogeenreceptor. De affiniteit van natuurlijke oestrogenen voor de oestrogeenreceptor is veel groter dan die van Tamoxifen. Het werkingsmechanisme van Tamoxifen berust op de vermindering van oestrogene stimulatie door concurrerende binding aan de oestrogeenreceptor. De officiële bijsluiter van Tamoxifen ontraadt de combinatie met oestrogenen in verband met vermindering van het therapeutische effect.

Tamoxifen wordt gemetaboliseerd in de lever via het leverenzym CYP3A4 tot de actieve metabolieten N-demethyltamoxifen en 4-OH-tamoxifen; deze worden via CYP2D6 verder omgezet in de actieve metaboliet endoxifen. De affiniteit van de actieve metabolieten 4-OH-tamoxifen en endoxifen is echter vele malen groter dan van tamoxifen zelf. Stoffen die een invloed hebben op CYP3A4 en vooral op CYP2D6 kunnen dus invloed uitoefenen op het ontstaan van de actieve metabolieten. Indien deze CYP-enzymen worden geremd zal er minder van de actieve metabolieten worden gevormd en zal de farmacodynamische werking van Tamoxifen dus afnemen. Bij een CYP2D6-polymorfisme, de *poor-metabolizers*, kan er sprake zijn van een verminderde respons.^[1]

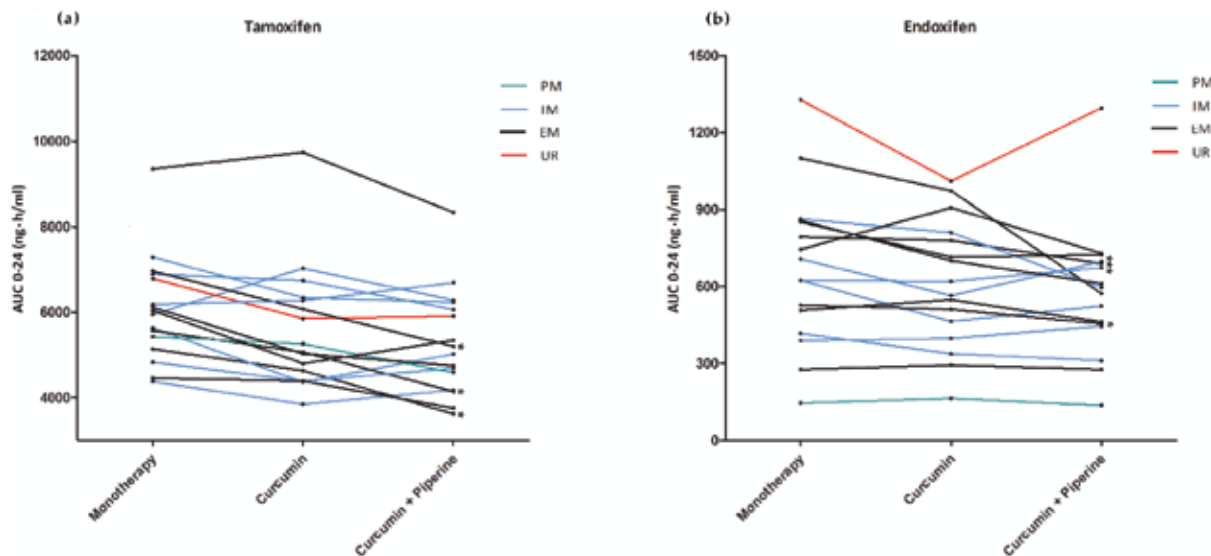
Wees voorzichtig met de combinatie Tamoxifen en curcumine

Dat kruiden en nutriënten een gunstige invloed kunnen hebben bij de behandeling van mammacarcinoom is veel beschreven in de literatuur. Dat is ook de reden waarom patiënten met borstkanker er vaak voor kiezen om hun reguliere medicatie aan te vullen met supplementen. Hierbij dient er wel zekerheid te worden verkregen dat het therapeutische effect van Tamoxifen niet ongunstig wordt beïnvloed.

Kortgeleden is voor het eerst een wetenschappelijke studie gepubliceerd waarbij het effect op de Tamoxifen-spiegel van curcumine met en zonder piperine is gemeten bij de mens.^[2] In deze studie kreeg de patiënt 20-30 mg Tamoxifen daags, al dan niet gecombineerd met curcumine 1200 mg 3x daags en met of zonder 10 mg piperine, in drie opeenvolgende behandelingsfasen (zie figuur 1). Het primair eindpunt van deze studie was het verschil in bloedplasmaconcentratie (area-under-the-curve (AUC)) van de actieve metaboliet endoxifen. Vooraf was het CYP3A4- en CYP2D6-genotype bij de patiëntengroep bepaald. Het resultaat van deze studie was dat de bloedplasmaconcentratie van endoxifen bij de curcuminegebruikers met 7,7% was gedaald, en met 12,4% in de groep curcumine met piperine, ten opzichte van de tamoxifengroep zonder curcumine. Bij patiënten met een rapid CYP2D6-metabolisme was dit effect groter dan bij gemiddelde CYP2D6-metabolizers.

De verklaring voor deze bevindingen wordt door de wetenschappers gezocht in het remmende effect van curcumine op CYP2D6, maar ook wordt het effect op de eiwittransporter P-glycoproteïne genoemd. Remming van CYP2D6 vermindert de omzetting van Tamoxifen naar de actieve metaboliet endoxifen. Het transporteiwit P-glycoproteïne zorgt voor de efflux van een stof vanuit de epitheliale cellen richting gal en darm. Inductie van P-glycoproteïne onder invloed van curcumine en piperine zorgt dus voor een lagere spiegel van tamoxifen.^[2] Dit effect wordt ook beschreven in eerdere studies.^[3-6]

Hussaarts meldt daarnaast dat er veel verschillende handelsproducten van curcumine in omloop zijn met verschillende formuleringen en wisselende biologische beschikbaarheid; ik beschreef dit ook in een van mijn eerdere bijdragen.^[7] Daarom zal de impact van curcumine op de tamoxifen-spiegel kunnen variëren, afhankelijk van welk curcuminepreparaat is gekozen en met welke biologische beschikbaarheid. In de studie was in ieder geval constant gekozen voor hetzelfde preparaat.

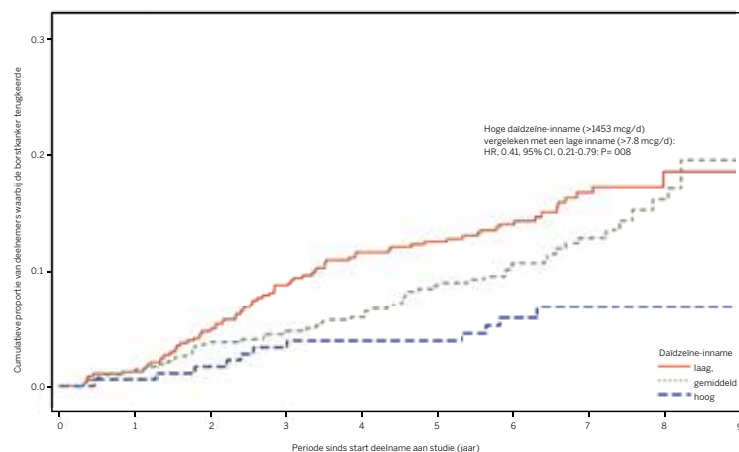


FIGUUR 1: Niveaus tamoxifen en endoxifen per patiënt per behandelingsfase^[2] Iedere lijn in de grafiek representeert een patiënt bij elk van de drie behandelingsfasen (x-as). Grafiek a (links) betreft de bloedplasmaconcentratie tamoxifen (AUC), grafiek b betreft de bloedplasmaconcentratie endoxifen. De blauwe lijnen representeren patiënten van een gemiddeld CYP2D6-metabolisme, de zwarte lijnen een snel, de groene een langzaam en de rode een heel snel metabolisme. Het *-teken staat voor meer dan een kwart afname in concentratie.

Een bijwerking van Tamoxifen is het optreden van overgangsklachten door de gecreëerde oestrogendeficiëntie. Dat is vaak de reden dat patiënten verlichting zoeken via supplementen met preparaten tegen overgangsklachten die vaak fyto-oestrogenen bevatten. Het gebruik van deze supplementen kan oplopen tot zo'n 75% van de patiënten met borstkanker en het merendeel meldt het gebruik vaak niet aan de behandelend arts.^[8] Er kan een beschermende werking uitgaan van sommige fyto-oestrogenen; uit experimenteel onderzoek is gebleken dat de oestradiolconcentraties kunnen dalen bij een gecombineerde blootstelling aan Tamoxifen en fyto-oestrogeen. Het werkingsmechanisme kan verklaard worden uit de aromatase-remmende effecten die fyto-oestrogenen kunnen hebben.^[9,10] Anderzijds kunnen fyto-oestrogenen de aromatase-activiteit juist induceren.^[11,12]

De resultaten van epidemiologische humane studies naar de risico's van interacties van isoflavonen uit soja met Tamoxifen geven echter een ander beeld dan de resultaten van in-vitrostudies. In de 'Life After Cancer Epidemiology'-studie werd geen verhoogd risico gevonden op terugkeer van borstkanker bij vrouwen die Tamoxifen gebruikten én een hoge inname van isoflavonen meldden. Wanneer enkel postmenopauzale vrouwen met borstkanker werden vergeleken, leken de positieve effecten van isoflavonen groter en werd bij een inname van hoge doses daïdzeïne een lager risico op terugkeer van borstkanker waargenomen dan bij een geringe inname (zie figuur 2). De isoflavonen daïdzeïne, genisteïne en glycetine hadden in deze studie geen invloed op de effectiviteit van Tamoxifen.^[13]

In een ander epidemiologisch onderzoek werd eveneens het verschil in effect tussen een hoge (>62mg) en een lage (<20mg) dagelijkse dosis van isoflavonen onderzocht. Een hoge soja-inname alleen gaf een lagere mortaliteit en een verlaagd risico op recidief. In combinatie met Tamoxifen was dit beschermende effect eveneens aanwezig; de resultaten van deze studie wezen op een vergelijkbare bescherming door soja en Tamoxifen.^[14]



FIGUUR 2: Cumulatieve incidentie van terugkeer van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die Tamoxifen gebruiken, op basis van de daïdzeïne-inname. Een hoge inname geeft een 59% procent lagere kans op terugkeer ten opzichte van een lage inname.^[13]

Op basis van de resultaten uit het meest recente onderzoek adviseer ik u om voorzichtig te zijn met de combinatie van curcuma en Tamoxifen en rekening te houden met interactie. Het effect zal onder meer afhankelijk zijn van de keuze van het curcuminepreparaat, de dosering, en het CYP2D6-genotype. Als het mogelijk is om de Tamoxifenspiegel te monitoren via de specialist dan verdient dat de voorkeur.

In de literatuur wordt de combinatie van Tamoxifen met (reguliere) oestrogenen ontraden. In vitro onderzoek toont tegenstrijdige resultaten, maar uit epidemiologisch onderzoek wordt weer een beschermend effect beschreven bij de combinatie van isoflavonen met Tamoxifen. Wees ervan bewust dat een langdurige combinatie meer impact zal hebben en in geval van een negatief effect meer kans op schade geeft. Laat u in geval van twijfel adviseren door een expert op dit gebied.

www.devitamineapotheek.nl

U vindt de volledige bronvermelding op pagina 41 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.