



Complementair werkend apotheker bij de Huizer Apotheek en DeVitamineapotheek.nl en het Integraal Medisch Centrum Amsterdam. Hij is gespecialiseerd in interacties tussen reguliere en complementaire medicatie.

Kankermedicijnen én suppletie; kan dat wel?

Als érgens de vraag speelt of je kruiden en voedingssupplementen veilig en zinvol kunt combineren met reguliere therapie, dan is het bij kankermedicijnen. De patiënt is gebaat bij een goede weerstand, dus optimale vitamine- en mineraalstatus. Maar de reguliere behandelaar heeft vaak weerstand tegen supplementen uit vrees voor interacties. Toch merken we dat veel kankerpatiënten alles willen inzetten om beter te kunnen worden of de impact van bijwerkingen te verlagen. We bieden hier een overzicht van (mogelijke) ongewenste wisselwerkingen.

Er is veel behoefte aan meer kennis en informatie omtrent de combinatie van oncolytica en suppletie. Maar er zijn niet veel overzichtsartikelen te vinden die interacties beschrijven. Het combineren van kruiden en voedings-supplementen tijdens de behandeling met oncolytica en radiotherapie is een buitengewoon lastig onderwerp. In onze vitamineapotheek krijgen we veel patiënten die behandeld (gaan) worden met oncolytica. Om de bijwerkingen te verzachten en de weerstand te verhogen willen ze vaak suppletie inzetten. Dit is niet altijd op advies van een behandelaar. Ook ontstaat er vaak discussie met de behandelend arts omdat die veelal niet op de hoogte is van de impact van de suppletie. Het advies is dan maar om van suppletie af te zien. We bevinden ons als medebehandelaar daarom dikwijls in een lastige spagaat tussen enerzijds arts en wetenschap, anderzijds patiënten en hun verlangen naar een optimale weerstand.

In deze bijdrage geef ik een overzicht van de toegepaste oncolytica; ik licht de middelen eruit waarvan een kans bestaat op interacties met kruiden. Oncolytica elimineren tumorcellen door de stofwisseling te beïnvloeden en via diverse biochemische processen in de tumorcellen waardoor de celgroei stopt en de cel dood gaat: apoptose. Maar ook de celgroei van gezond weefsel wordt helaas aangetast en er ontstaan veel bijwerkingen. De meeste oncolytica beïnvloeden processen die betrokken zijn bij actieve celdeling, zoals mitose (celkerndeling) en DNA-verdubbeling. Het oncolyticum vormt vrije radicalen die het DNA zodanig beïnvloeden dat de celstofwisseling wordt verstoord en de tumor sterft. Alleen: ook de vorming van vrije radicalen gaat gepaard met veel bijwerkingen.^[1] De combinatie van reguliere medicatie met antioxidanten vermindert dus mogelijk de bijwerkingen maar ook de werking van de oncolytica.

Niet alle oncolytica produceren vrije radicalen zoals de vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine), de taxanen (docetaxel en paclitaxel), de proteïnekinaseremmers en

diverse andere soorten zoals tamoxifen en mitoxantron.^[2]

Radiotherapie veroorzaakt eveneens celdood door de productie van vrije radicalen. Apoptose leidt tot directe celdood en de bestraling verhindert mitose en celproliferatie hetgeen ook leidt tot celdood.

Welke diverse oncolytica zijn er op dit moment op de markt? Op basis van groepsindeling in het farmacotherapeutisch kompas heb ik een handig overzicht gemaakt van de diverse oncolytica in tabel 1. Dit overzicht is niet volledig gezien de enorme waslijst aan middelen; ik heb me beperkt tot de meest voorkomende geneesmiddelen. Voor een compleet overzicht per geneesmiddelgroep verwijs ik naar het farmacotherapeutisch kompas.^[2]

Leeswijzer

Dit artikel bespreekt de interacties tussen oncolytica en supplementen, en geeft handvaten over hoe om te gaan met de combinatie in de praktijk. De interactie kan farmacokinetisch of farmacodynamisch van aard zijn. In tabel 1 ziet u een (niet compleet) overzicht van oncolytica-geneesmiddelgroepen. Een compleet overzicht treft u in het farmacotherapeutisch kompas.^[2]

Tabel 2 op pag. 9 geeft een overzicht van de oncolytica die via de leverenzymen CYP en drugtransporters worden gebiotransformeerd of beïnvloed.^[2,3] Er zijn erg veel kruiden die invloed kunnen hebben op onder andere een van de CYP-enzymen, en dus mogelijk een farmacokinetische interactie kennen. In de Natural Standard Database, sectie Interactions with Drugs, kan de arts of orthomoleculair therapeut nakijken welke P450-enzymen (CYP) door een kruid beïnvloed worden. Let op; indien dit voor een bepaald kruid nog niet is onderzocht treft u hier ook geen vermelding aan. In onze daarop gebaseerde, maar uitgebreidere, database van de vitamineapotheek kunnen we voor u nazoeken welk effect een kruid heeft op de CYP-enzymen opdat we kunnen inschatten of we rekening moeten houden met een relevante interactie met een oncolyticum.

Geneesmiddelgroep	Voorbeelden (niet compleet)
anti-oestrogenen	Clomid, faslodex, tamoxifen
aromatase remmers	Anastrozol, exemestaan, letrozol
antracycline derivaten	Daunorubicine, doxorubicine, epirubicine, idarubicine, pixantron
cytostatische antibiotica	Bleomycine, mitomycine
Monoklonale antilichamen	Voorbeelden: avelumab, cetaximab, elotuzumab, pertuzumab, rituximab
Taxanen	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel
vinca-alkaloiden	Vinblastine, vincristine, vinorelbine
gonadoreline-agonisten	Busereline, gonadoreline, gosereline, leuproreline, nafareline, triptoreline
gonadoreline-antagonisten	Cetrorelix, danazol, degarelix, ganirelix
overige oncolytica	Voorbeelden: alpelisib, anagrelone, asparaginase, estramustine, hydroxycarbamide, ixazomib, mitotaan, niraparib, olaparib, panobinostat, rucaparib, sonidegib, talazoparib, venetoclax
Proteïnekinaseremmers	Abemaciclib, acalabrutinib, afatinib, alectinib, avapritinib, axitinib, binimetinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, encorafenib, entrectinib, erlotinib, everolimus, fedratinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, larotrectinib, lenvatinib, lorlatinib, midastaurine, neratinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, uxolitinib, selpercatinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, tepotinib, tivozanib, trametinib, tucatinib, vandetanib, vemurafenib

TABEL 1. *Overzichtstabel geneesmiddelen bij kanker*^[2]

De impact van een interactie tussen kruiden en oncolytica is groot omdat de therapeutische breedte smal is en therapiefalen grote gevolgen kan hebben voor het genezingsproces van de patiënt. Met welke interactiemechanismen kunnen we te maken krijgen? Farmacokinetisch kan een kruid de biotransformatie en de bloedspiegel van het oncolyticum beïnvloeden middels interactie in de lever via het cytochroom P450-systeem, of door beïnvloeding van de opname via interactie met een van de drugtransporters die verantwoordelijk zijn voor opname in de cel.^[3]

Diverse drugtransporters zoals P-glycoproteïne, OATP, en BCRP zorgen voor het transport van een farmacologisch actieve stof in en uit de cel. Deze drugtransporters kunnen worden geremd of gestimuleerd door kruiden waardoor de opname in de cel kan worden beïnvloed bij gelijktijdig gebruik.^[4] Ook kan bij gelijktijdige inname de opname van het oncolyticum worden beïnvloed. Als een stof met een sterk bindend vermogen zoals galzuurbindende harsen (cholesterol verlagende geneesmiddelen zoals Questran) tegelijk wordt ingenomen met het oncolyticum dan wordt de opname hiervan verhinderd. Indien men een tussentijd aan houdt van minimaal drie uur dan voorkomt men deze interactie.

In mijn vorige bijdragen heb ik diverse keren de impact beschreven van kruiden op de werking van de CYP-enzymen. Als een kruid het CYP-enzym remt kan de spiegel stijgen van het gelijktijdig toegepaste oncolyticum dat door dit enzym wordt gebiotransformeerd. Ik heb dit voor de oncolytica uit tabel 1 uitgezocht; de uitkomsten staan weergegeven in tabel 2.

Farmacokinetisch kan een kruid de biotransformatie en de bloedspiegel van het oncolyticum beïnvloeden door interactie in de lever met het cytochroom P450.

Hoe kunnen we beoordelen of een kruid een interactie aangaat met een oncolyticum? In tabel 2 ziet u dat er erg veel oncolytica worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en in iets mindere mate door CYP1A2. Er zijn erg veel kruiden die invloed kunnen hebben op onder andere een van de CYP-enzymen en het zijn er helaas te veel om ze allemaal te noemen. U kunt zelf in de database van de Natural Standard (toegang via een abonnement), maar ook in onze daarop gebaseerde, maar uitgebreidere, database van de vitamineapotheek kunnen we voor u nazoeken welk effect een kruid heeft op de CYP-enzymen; zo kunnen we inschatten of we rekening moeten houden met een relevante interactie met een oncolyticum.

Voorbeelden van veel gebruikte kruiden die ter behandeling of ondersteuning bij kanker worden ingezet zijn curcuma (effect op CYP1A1-1A2-3A4 en P-glycoproteïne), rhodiola (effect op CYP1A2-2C9-3A4 en p-glycoproteïne), resveratrol en mogelijk overige flavonoiden (effect op CYP1A1, 1A2, 1B1, 2C19, 2E1, 3A4), CBD-olie (effect op CYP1A1, 1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 3A4), ginseng (effect op CYP3A4, 2D6), mariadistel (effect op CYP1A2, 2D6, 2E1, 3A4 en P-glycoproteïne) en groene thee (effect op CYP1A2 en 3A4). De sterk remmende werking van grapefruitsap op CYP3A4 is alom bekend evenals de enorme invloed van sint-janskruid op praktisch de meeste CYP-enzymen. Wegens het mogelijke effect van kruiden op CYP-enzymen en daarmee op de spiegel van oncolytica adviseer ik om uiterst voorzichtig te zijn met zulke combinaties zonder eerst te informeren of ze invloed op elkaar hebben.

Het farmacodynamische effect van oncolytica kan worden beïnvloed als het kruid of supplement bijvoorbeeld de werking verandert. Zoals het geval kan zijn bij combinatie van supplementen met een antioxiderende werking. Zo wordt dikwijls vitamine C, al dan niet in hoge dosis, ingezet. Vitamine C heeft weliswaar geen effect op de CYP-enzymen maar volgens de literatuur zou de antioxiderende effecten ervan de effectiviteit van alkylerende middelen kunnen verminderen. Dit betreft dus een farmacodynamische interactie omdat het therapeutische effect direct kan worden beïnvloed door het wegvangen van de

Het farmacodynamische effect van oncolytics kan worden beïnvloed als het kruid of supplement een antioxiderende werking heeft.

Betrokken CYP-enzym	Oncolyticum
CYP3A4	Tamoxifen, exemstaan, letrozol, doxorubicine, cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel, vincristine, vinorelbine, danazol, alpelisib, ixazomib, mitotaan, niraparib, olaparib, panobinostat, rucaparib, sonidegib, venetoclax en de meeste proteïnekinaseremmers
CYP2A6	Letrozol
CYP2C19	Letrozol, rucaparib en sommige proteïnekinaseremmers
CYP1A2	Pixantron, anagrelone, niraparib, rucaparib en sommige proteïnekinaseremmers
CYP2C8	Pixantron, paclitaxel
CYP2C9	Alpelisib, rucaparib
CYP2D6	Panobinostat, rucaparib en sommige proteïnekinaseremmers
Diverse CYP	Epirubicine, pixantrone, vinblastine, ixazomib, olaparib
BCRP en OATP	Cabazitaxel, venetoclax
p-glycoproteïne	Doxorubicine, vincristine, vinorelbine, talazoparib, venetoclax, docetaxel, etoposide, epirubicine, mitomycine, mitoxantron, paclitaxel, tamoxifen, teniposide, tipifarnib, topotecan, vinblastine

TABEL 2. Middelen en hun CYP's.^[2,3]

vrije radicalen die ontstaan door chemo- of radiotherapie.

Het gebruik van antioxidanten zoals vitamine C tijdens chemotherapie is om die reden controversieel. Er bestaat bezorgdheid dat antioxidanten de activiteit zouden kunnen verminderen van oncolytics (en radiotherapie) als cyclofosfamide, chloorambucil, carmustine, busulfan en thiotepa.^[5,6] Daarentegen theoretiseren sommige onderzoekers dat antioxidanten chemotherapie effectiever kunnen maken door oxidatieve stress te verminderen die de apoptose (celdood) van kankercellen zou kunnen verstoren.^[7,8] Er is meer bewijs nodig om te bepalen of, en welk, effect antioxidanten zoals vitamine C hebben op chemotherapie.

We kunnen om dezelfde reden extrapoleren dat in principe alle sterke antioxidanten zoals ook NAC, vitamine E, A, bètacaroteen, selenium en dergelijke een mogelijke vergelijkbare interactie kunnen aangaan. Deze interactie lijkt me alleen klinisch relevant bij de combinatie met radiotherapie en oncolytics die vrije radicalen produceren.

Indien een oncolyticum gelijktijdig wordt ingenomen met een stof die de opname van het oncolyticum kan verhinderen dan zal de werking ook worden verminderd. Omgekeerd kan die werking juist versterkt worden als de opname wordt verbeterd of versneld. Een stof kan ook een onoplosbaar complex vormen bij gelijktijdige inname met het geneesmiddel of door adsorptie de opname blokkeren als beide stoffen gelijktijdig aanwezig zijn in het maag-darmkanaal.

Daarom is mijn algemene advies om altijd minimaal drie uur tussentijd in acht te nemen bij combineren van voedingssuppletie met oncolytics. Teunisbloemolie kan sterk aan albumine binden waardoor competitie ontstaat met oncolytics in de albumine-binding. Het gevolg is een verhoging van de vrije fractie van sterk eiwitgebonden oncolytics. De vrije fractie bepaalt de biologische activiteit en een verhoogde vrije fractie kan meer toxiciteit en bijwerkingen veroorzaken.^[9]

Chemo- en radiotherapie kunnen op termijn de weefselconcentraties van antioxidanten verlagen en de totale radicaal vangende capaciteit van het bloedplasma verminderen.^[10] Door de ziekte zelf kan er vaak ook al sprake zijn van verhoogde oxidatieve stress en verlaagde spiegels van antioxidanten, al dan niet versterkt na de behandeling.^[11] Door de lage antioxidantenstatus kan de toxiciteit van de chemotherapie voor gezonde cellen worden verhoogd. Dit kan worden voorkomen door de vitamine- en antioxidantenspiegel na behandeling te corrigeren en zo te zorgen voor een beter herstel van de patiënt. Ook is het raadzaam om dit te doen ruim voordat de behandeling wordt ingezet, opdat men start met goede vitamine- en antioxidantenspiegels. Mijn advies is om de suppletie bij het begin van de chemo-en/of radiotherapie dan (tijdelijk) stop te zetten. Chemo- en radiotherapie hebben een aanzienlijke impact op de kwaliteit van leven en gaan gepaard met veel zware bijwerkingen, zeer waarschijnlijk extra verzwaard in geval van een slechte vitaminestatus van de patiënt. Daarom is het raadzaam om die status te optimaliseren voor én na, maar niet tijdens de behandeling om het risico van interacties te vermijden.

Onderzoeken of er daadwerkelijk interacties zullen ontstaan is een complexe puzzel te meer omdat nog niet alle gegevens op dit punt in de literatuur bekend zijn. Maar als door een interactie de spiegel van het oncolyticum stijgt kunnen er meer bijwerkingen ontstaan. En als de spiegel daalt is er kans op therapiefalen en tumorgroei.

Met de biotransformatiegegevens van de oncolytics en supplementen kan men een redelijke inschatting maken omtrent wisselwerkingen, maar gezien de aanzienlijke impact van therapiefalen blijft uiterste voorzichtigheid geboden.

www.devitamineapotheek.nl

U vindt de bronvermelding op pagina 50 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen