

Vermijd hoge doseringen antioxidant

Uit de literatuur blijkt dat voedingssupplementen in hoge dosering tegen kanker kunnen beschermen, maar ook kanker kunnen veroorzaken. Daarom heeft de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO) onderzoek gedaan naar het nut, de noodzaak en de effecten van vitaminen met een oxidatieve werking tijdens chemo- en/of radiotherapie.

Bij de behandeling van kanker zijn vele redenen om te denken aan het gebruik van supplementen, zoals vitaminepreparaten. Potentiële gebruikers worden verleid door een grote diversiteit aan preparaten met veronderstelde gunstige effecten. Een belangrijke drijfveer is dat het gebruik van een supplement een van de weinige maatregelen is die patiënten zelf kunnen nemen om mogelijk het ziekteproces te beïnvloeden. Uit Nederlands en Amerikaans onderzoek blijkt dat de helft tot driekwart van de patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan een voedingssupplement gebruikt. Antioxidanten staan in het bijzonder in de belangstelling, omdat ze in verband worden gebracht met een verminderd risico op het ontstaan van sommige soorten kanker. Uit systematisch literatuuronderzoek van het World Cancer Research Fund (WCRF) blijkt echter dat hoewel voedingssupplementen in een hoge dosering tegen kanker kunnen beschermen, ze ook kanker kunnen veroorzaken. Voor de algemene bevolking raadt het WCRF daarom aan om ter preventie van kanker voedingsstoffen uit normale voedingsmiddelen te halen, waarvan de risico's en voordelen beter bekend zijn.

Er bestaat nog geen consensus over het nut, de noodzaak en de mogelijke risico's van suppletie met vitaminepreparaten tijdens chemo- en/of radiotherapie. Daarom heeft de LWDO (Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie) een rapport uitgebracht over dit onderwerp (zie pag. 15).

Antioxidanten

Antioxidanten beschermen het lichaam tegen zogenoemde 'vrije radicalen' en andere schadelijke stoffen die in het lichaam vrijkomen als gevolg van oxidatiereacties. Een vrije radicaal is een molecuul met een of meer ongepaarde elektronen, die zeer gemakkelijk een reactie aangaat met ande-

re moleculen. Dit kan leiden tot oxidatieve schade aan cellen, waardoor deze in structuur en functie kunnen veranderen. Antioxidanten kunnen reageren met vrije radicalen en ze op die manier onschadelijk maken. In welke mate antioxidant precies bijdragen aan de bescherming van de cel tegen vrije radicalen is onduidelijk. In het rapport staan de antioxidant vitamine A, C, E, bètacaroteen en selenium centraal, kortweg aangeduid met 'antioxidanten'. Deze antioxidant hebben een grote oxidatieve werking en zijn daarnaast klinisch het meeste relevant, omdat deze antioxidant aanwezig zijn in bijna alle vitamine- en mineralensupplementen die patiënten met kanker vaak gebruiken. Ten slotte lijken deze vitaminen in het kader van preventie het meest veelbelovend. Ook werd onderzocht of de inname van antioxidant de werking van chemo- en/of radiotherapie kan verstoren.

Werking antikankertherapieën

Er bestaan verschillende theorieën over een mogelijke interactie van antioxidant met chemo- en/of radiotherapie. In dit artikel wordt eerst de werking van chemo- en radiotherapie uitgelegd en vervolgens de mogelijke interactie met antioxidant.

Werking chemotherapie

De werking van chemotherapie is gebaseerd op het elimineren van tumorcellen. Cytostatica beïnvloeden de stofwisseling of andere biochemische processen in de tumorcellen. Hierdoor wordt de celdeling geremd of wordt de cel gedood. Cytostatica beïnvloeden daarnaast de celdeling van gezond weefsel. De meeste cytostatica beïnvloeden processen die betrokken zijn bij actieve celdeling, zoals mitose (celkerndeling) en DNA-verdubbeling. Het ene cytostaticum vormt

daarbij meer vrije radicalen dan het andere. Deze vrijgekomen radicalen beïnvloeden het DNA zo, dat de celstofwisseling wordt verstoord en de tumor afsterft. Cytostatica die veel vrije radicalen vormen, gaan meestal gepaard met sterke bijwerkingen.

Werking radiotherapie

Bij radiotherapie beschadigt de ioniserende straling de kankercellen, zodat ze doodgaan. De gebruikte straling bij radiotherapie kan atomen ioniseren, waarbij vrije radicalen ontstaan. De vrijgekomen radicalen kunnen het DNA in een cel zodanig beschadigen dat bij een van de volgende celdelingen de cel te gronde gaat. Ook kunnen beschadigde cellen overgaan tot apoptose (geprogrammeerde celdood), waarbij de cel niet bij de celdeling sterft, maar relatief kort (één à twee dagen) na de bestraling. Omdat kankercellen over het algemeen sneller delen dan gezonde cellen, vernietigt de bestraling meer kankercellen dan gezonde cellen. De afgelopen decennia is het effect van bestraling flink verbeterd. Naast technologische ontwikkelingen is men op zoek naar andere mogelijkheden om de effectiviteit van de radiotherapie te verbeteren of de bijwerkingen te verminderen. Antioxidanten zouden op grond van hun werkingsmechanisme hier een rol in kunnen spelen.¹

Interactie antioxidant met chemo- of radiotherapie

Er zijn drie – elkaar (deels) tegensprekende – theorieën die uitgaan van interactie tussen het antioxidatieve systeem en de chemo- en/of radiotherapie, als gevolg van de wisselwerking tussen vrije radicalen en antioxidant.

De eerste theorie gaat ervan uit dat antioxidant het therapeutisch effect van de behandeling verminderen. Vrije radicalen die ontstaan bij radiotherapie en een aantal cytostatica zijn noodzakelijk voor het vernietigen van de kankercel. De inname van antioxidatieve vitaminesupplementen zou de tumorcel tegen de bedoelde celdodende beschadigingen kunnen beschermen en daarmee het therapeutisch effect verlagen.^{2,3}

Volgens de tweede theorie verbetert de werking van radio- of chemotherapie. Bij gebruik van hoge doseringen antioxidant tijdens radiotherapie vangen deze niet alleen de vrije radicalen, maar hebben ze ook een positieve uitwerking op andere mechanismen die de apoptose (geprogrammeerde celdood) stimuleren.^{1,4} Ook de werking van chemotherapie zou kunnen worden bevorderd door antioxidant, doordat deze de celcyclus stimuleren en daarmee de tumorbestrijdende werking van cytostatica.

De derde theorie gaat uit van een selectieve werking van antioxidant. Ze zouden gezonde cellen beschermen tegen DNA-schade door vrije radicalen, maar de kankercellen niet, waardoor antioxidant de schade die vrije radicalen ver-

oorzaken bestrijden zonder het bedoelde effect van de chemotherapie te verstoren.

Uitkomsten literatuuronderzoek

Om een uitspraak te kunnen doen over het nut, de noodzaak en de risico's van antioxidant, is in de databases Medline op PubMed, www.npi.nl, www.guideline.gov www.g-i-n.net en Cochrane Collaboration gezocht naar relevante wetenschappelijke artikelen over humaan onderzoek bij volwassenen uitgevoerd tussen 1 januari 2001 tot en met 31 januari 2006. Dertien relevante artikelen werden geïncludeerd.

Nagenoeg alle artikelen scoorden matig op kwaliteit en validiteit, en veelal was de power te laag – ofwel waren de studies te klein – om een effect van antioxidant aan te kunnen tonen. Toch is ervoor gekozen om deze artikelen op te nemen in het rapport, omdat geen onderzoeken met een hoger niveau van bewijskracht voor handen zijn. Omdat de geïncludeerde systematische reviews en guidelines ook studies hebben meegenomen van voor 2001, gaan de onderzoekers ervan uit dat de conclusie niet anders zou luiden indien ook studies van voor deze periode waren geïncludeerd.

In 2009 is aanvullend literatuuronderzoek gedaan tot eind september 2009. Er was geen aanleiding om op basis van deze gegevens het voorlopige standpunt te wijzigen.

Nut en risico's bij chemotherapie

Over het algemeen geeft het gebruik van antioxidant geen significant gewenste vermindering van de toxiciteit van chemotherapie. Wel zijn er enkele indicaties in die richting, zoals in een RCT (Randomized Clinical Trial) een effect van selenium op haarverlies, flatulentie, abdominale pijn, slaphuid, malaise en verminderde eetlust bij vrouwen met ovariumkanker en in een andere RCT een trend richting betere overleving voor patiënten die antioxidant gebruikten.^{5,6}

Er lijkt geen ongewenst effect te zijn op de respons op de therapie of het overlijdensrisico. Het effect van antioxidantengebruik op de kwaliteit van leven is niet beschreven.

Nut en risico's bij radiotherapie

Over de toxiciteit van antioxidant bij radiotherapie zijn onvoldoende gegevens bekend, zodat hierover geen uitspraak kan worden gedaan.

Een gevonden positief effect op overleving bij patiënten met niet-kleincellig longkanker stadium IIIB kan niet geheel worden toegeschreven aan het gebruik van vitamine E, aangezien vitamine E samen met medicatie werd gebruikt. Het gebruik van hoge doseringen vitamine E bij patiënten met hoofd/halstumoren stadium I/II (verhoogde kans op recidief en/of secundaire tumoren) moet vooralsnog worden ont-raden, omdat bleek dat vitamine E een nadelig effect had op

Praktijkvoorbeeld

Een 56-jarige vrouw met niet-kleincellig longcarcinoom stadium III wordt behandeld met chemoradiatie met in opzet curatieve intentie. In de derde week van haar behandeling wordt mevrouw doorverwezen naar de diëtist in verband met passageproblemen en verminderde inname. Tijdens de anamnese wordt het fruitgebruik nagevraagd. Mevrouw geeft aan dat ze het fruit niet meer kan verdragen, maar dat dit geen probleem is omdat de huisarts in de diagnostiekfase vitamine C (500 mg), vitamine B-complex en een multivitaminenpreparaat (100 % ADH) heeft voorgeschreven. Sindsdien voelt mevrouw zich beter en maakt zich minder zorgen.

Ze heeft haar supplementgebruik niet besproken met haar behandelend oncoloog en radiotherapeut omdat het was voorgeschreven door haar huisarts. Mevrouw kan geen gegevens verstrekken over de dosis vitamine B die zij slikt. Later in het gesprek blijkt dat mevrouw naast de supplementen nog drie glazen vruchtensap verrijkt met vitamines drinkt per dag (100% ADH vitamine β -caroteen, vitamine B-complex, vitamine C en vitamine E). Daarnaast stelt de diëtist vast dat de totale inname van energie met de voeding de helft is van de aanbevolen hoeveelheid.

Adviezen op basis van standpunt LWDO

Ter aanvulling van de energie-inname adviseert de diëtist twee tot drie pakjes energie- en eiwitrijke drinkvoeding per dag. Ze legt uit dat elk pakje drinkvoeding 20 tot 33 procent van de ADH aan vitamines levert, waardoor het gebruik van een multivitaminenpreparaat kan komen te vervallen. Tevens vertelt ze dat de veiligheid van het gebruik van antioxidanten tijdens chemoradiatie onvoldoende is aangetoond en mogelijk het effect van de behandeling negatief zou kunnen beïnvloeden. In dat kader raadt ze aan om minder frequent gebruik te maken van gevitamineerde sappen en het gebruik van de hoge dosering vitamine C en mogelijk B-complex te bespreken met de radiotherapeut. Haar bevindingen rapporteert ze schriftelijk aan behandelend arts en huisarts.

het ontstaan van een tweede primaire tumor en op kanker-vrije overleving.⁷ Er is meer onderzoek nodig, met name RCT's, omdat deze conclusie niet kan worden geëxtrapoleerd naar andere tumorsoorten. Effect op de kwaliteit van leven is in geen enkele studie onderzocht.

Noodzaak

Onderzocht is of volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verhoogde behoefte aan of een verminderde inname hebben van antioxidanten. Het lijkt aannemelijk dat de inname aan antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie onder het niveau van de gemiddelde behoefte komt, als gevolg van een verslechterde voedingsinname.

Een verslechtering van de voedingstoestand uitmondend in ernstige klinische depletie komt bij kanker veel voor. Bij diagnose is bij vijftig tot zestig procent van de patiënten sprake van relevant gewichtsverlies. Verslechtering van de voedingstoestand kan ontstaan door een verminderde inname van voeding als gevolg van: plaats van de tumor, bijwerkingen van de behandeling of psychosociale klachten. Ook door een metabole ontregeling door stoffen die de kanker produceert (kankercachexie) kan ondervoeding ontstaan. Daarnaast kan de therapie bijwerkingen hebben, waardoor de opname van voedingsstoffen wordt bemoeilijkt. Dit is voor chemo- en radiotherapie verschillend.

Risicogroepen voor het ontstaan van een tekort zijn ouderen, rokers, patiënten met bepaald medicatiegebruik (antibiotica, laxeremiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers, diuretica) en mensen met een eenzijdig voedingspatroon. Eerdergenoemde informatie indiceert de noodzaak van een hogere inname aan antioxidanten, om verminderde inname en verliezen te compenseren. Daarnaast laten diverse studies zien dat tijdens chemo- en/of radiotherapie lagere serumwaarden van antioxidanten voorkomen. Deze lage serumwaarden zijn niet noodzakelijk een gevolg van een verlaagde voedingsinname, maar kunnen ook het gevolg zijn van metabole veranderingen. Hierdoor is het onduidelijk of suppletie van antioxidanten tot een normalisatie van serumwaarden zal leiden.

Inventarisatie voorschrijfgedrag hulpverleners

Om het beleid goed te kunnen aanpassen aan de huidige situatie, heeft de LWDO vervolgens een inventarisatie gemaakt van het voorschrijfgedrag van diëtisten, verpleegkundigen en artsen met betrekking tot antioxidanten aan patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan. 69 diëtisten uit zowel eerste, tweede, als derde lijn, 21 verpleegkundigen en 7 artsen vulden een vragenlijst in. De resultaten geven een indicatie van de verschillende opvattingen in de beroepspraktijk, maar kunnen niet gegeneraliseerd worden naar andere hulpverleners binnen de oncologie. Ook kan geen uitspraak worden gedaan over eventuele verschillen in standpunten tussen de onderlinge disciplines. Het gebruik van een onvolwaardige voeding is de belangrijkste reden om het gebruik van supplementen te starten. In bijna alle gevallen wordt een multivitaminen- en/of mineralenpreparaat met maximaal honderd procent ADH geadvi-

seerd en als veilig gezien. De respondenten zien het als de taak van de diëtist om adviezen te geven over supplementgebruik bij een onvolwaardige voeding, omdat de diëtist deskundig is in het beoordelen van de voeding. Zowel de arts als de diëtist dient navraag te doen naar supplementgebruik, omdat niet alle patiënten begeleid worden door een diëtist en omdat arts en diëtist vanuit verschillende perspectieven naar het gebruik van supplementen kijken; de diëtist heeft de meeste kennis over voeding en de arts over mogelijke interacties met therapie.

In de praktijk vraagt echter slechts 24 procent van de hulpverleners altijd naar supplementgebruik tijdens de anamnese, van wie 1 van de 7 bevroegde artsen en 19 van de 66 bevroegde diëtisten. 68 procent vraagt tijdens de anamnese 'af en toe' naar het supplementgebruik. Hulpverleners adviseren om te stoppen met het gebruik van supplementen wanneer de ADH wordt overschreden, bij het starten met drink- en/of sondevoeding en bij het gebruiken van een volwaardige voeding.

Conceptstandpunt toetsen

Aansluitend op dit onderzoek zijn in 2008 expertinterviews gehouden, om het voorlopige standpunt van de LWDO te toetsen bij artsen. Dit is gedaan door middel van 'focused'-expertinterviews, een speciale vorm van interviewen waarbij de experts voor de ondervraging op verzoek twee reviews lezen over antioxidanten tijdens chemotherapie en radiotherapie. Tien radiotherapeuten, drie longartsen, een nucleair geneeskundige, een hematoloog en een internist/oncoloog werden geïnterviewd. Deze waren afkomstig uit zeven universitaire medische centra, twee categorale ziekenhuizen, een topklinisch ziekenhuis en een specialistisch ziekenhuis gericht op radiotherapie en nucleaire geneeskunde. Aan het eind van elk interview werd het standpunt van de arts door de interviewer samengevat en vergeleken met het conceptstandpunt van de LWDO. Hierbij bleek dat alle specialisten zich konden vinden in dit standpunt.

Standpunt LWDO

Uiteindelijk neemt de LWDO naar aanleiding van de gelezen literatuur een standpunt in, met als opmerking dat voorzichtigheid is geboden bij het trekken van conclusies.

De LWDO is van mening dat over de veiligheid van suppletie met antioxidanten nog geen duidelijke uitspraken gedaan kunnen worden. Er zal in de toekomst meer onderzoek gedaan moeten worden van goede kwaliteit en met voldoende power om gestelde vragen te kunnen beantwoorden. Het gebruik van hoge doseringen antioxidanten tijdens chemotherapie dient dan ook vermeden te worden totdat duidelijk bewijs beschikbaar is dat de voordelen boven de mogelijke risico's uitstijgen.

Het is waarschijnlijk dat volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verminderde inname hebben van voedingsstoffen, waaronder antioxidanten. Reden voor suppletie is in de eerste plaats het gebruik van een onvolwaardige voeding. De maximale dosering van antioxidanten bovenop een normale voedingsinname, is honderd procent van de ADH.

Het is primair de taak van de behandelend arts om navraag te doen naar supplementgebruik. Het is de taak van de diëtist om structureel navraag te doen naar het gebruik van antioxidantenbevattende supplementen en het gebruik van verrijkte eet- of drinkwaar, en deze bevindingen te rapporteren aan de arts. Bij een te hoge inname moeten patiënten voorgelicht worden over mogelijk noodzaak en risico's. Op basis van dit standpunt heeft de LWDO aanbevelingen gedaan voor patiënten en behandelaars.

Bron: Nut, noodzaak en risico's van antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie, Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie, 2010. Lagendijk M, Rulof S, Wierda H. Het rapport is te downloaden op: www.ikcnet.nl/Landelijk/werkgroepen/landelijke_werkgroep_dietisten_oncologie/index.php

Saskia Rulof

*Diëtist Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, projectlid Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie
Bewerking: Ir. Carolien Schuurman*

Correspondentie: s.rulof@cwz.nl

Literatuur

1. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Pros en cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2002;28:79-91.
2. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *Cancer J Clins* 2005;55:319-21.
3. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 1999;13:1003-12.
4. Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiotherapy and chemotherapy. *J Nutr* 2004;134:3182-3.
5. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004;93:320-7.
6. Pathak AK, Bhatani M, Guleria R, Bal S, Mohan A, Mohanti BK, et al. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Am Coll Nutr* 2005;24:16-21.
7. Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:481-8.