

# Suppletie bij kankerbehandeling

## Stand van wetenschap, volgens de oncologie

### Vitamine D, selenium, L-carnitine en vitamine C

Voeding is bij de kankerbehandeling altijd al een stiefkindje geweest. Dat geldt in nog hogere mate voor voedingssupplementen. Die zijn ronduit impopulair. Zo kijken reguliere oncologen er over het algemeen tegenaan. Toch gebruikt naar schatting 30 tot 90% van de kankerpatiënten op eigen initiatief voedingssupplementen. Vaak is de behandelend arts hiervan niet op de hoogte.<sup>1</sup>



Om een indruk te geven. De Intergroup Phase III Breast Cancer Chemotherapy Study is één van de weinige studies waarin onderzoek is gedaan naar het supplementengebruik voor en tijdens de behandeling.<sup>2</sup> De studie werd uitgevoerd in de periode van 2003 tot 2010 in de VS. Het bleek dat in de hele populatie 51% geen aanbevelingen van de arts kreeg en dat supplementengebruik gedurende de behandeling afnam. Indien wel een aanbeveling werd gegeven, dan was dat om een laaggedoseerd multisupplement te nemen. Van de patiënten die al voor de behandeling een multi namen (48%), bleef 68% een multi gebruiken, terwijl 32% ermee stopte, mogelijk omdat gebruik door de oncoloog werd afgeraden. Van de patiënten die voor de behandeling geen multi slikten (52%), deed 21% dat tijdens de behandeling wel, waarschijnlijk op aanbeveling van de behandelend arts. In totaal slikte 43% van de patiënten tijdens de behandeling een multi. Gebruik van afzonderlijke voedingsstoffen in supplementvorm werd over het algemeen afgeraden en nam dan ook af.

### Antioxideratieve supplementen bij chemotherapie

Het gebruik van antioxideratieve supplementen tijdens een behandeling voor kanker is nog steeds omstreden. Dit komt omdat het effect van radiotherapie en cytostatica deels berust op de vorming van vrije radicalen, waardoor tumorcellen worden vernietigd. Echter, het merendeel van de huidige cytostatica werkt niet meer via dit mechanisme. Dit geldt voor:

- antimetaboliëten (methotrexaat),
- stikstofmoterdverbindingen (cyclofosfamide),
- platinumcomplexen (carboplatine, cisplatine en oxaliplatine),
- vinca-alkaloïden (vinorelbine),
- taxanen (paclitaxel),
- anthracycline (epirubicine).

Bij deze cytostatica is er geen reden om antioxideranten niet in te zetten, bijvoorbeeld ter bescherming van de gezonde lichaamcellen. Bovendien is er inmiddels wetenschappelijk bewijs voor de veiligheid van antioxideranten tijdens chemotherapie, zoals blijkt uit een review.<sup>3</sup> Voor deze review werden negentien studies geselecteerd waarin was gesuppleerd met glutathion, melatonine, vitamine A, vitamine C, N-acetylcysteïne, vitamine E, ellaginezuur of een mix van antioxideranten. Er werd echter geen bewijs gevonden voor een verminderd effect van chemotherapie. Daarentegen werd een verhoogde overlevingskans, tumorsuppressie en een kleiner risico van toxiciteit gemeld. Helaas hadden de studies onvoldoende statistische kracht, waardoor het harde bewijs ontbrak. De reviewers drongen daarom aan op grote, goed opgezette studies van antioxiderantensuppletie gelijktijdig met chemotherapie.

Een latere review van dezelfde onderzoeksgroep bevestigde deze resultaten.<sup>4</sup> In de analyse werden de resultaten van 33 studies met 2446 proefpersonen geanalyseerd. Suppletie met antioxideranten ging gepaard met een verminderde toxiciteit en een betere verdraagzaamheid van de cytostatica bij een hogere dosis.

De American Cancer Society (ACS) stelt dat het gebruik van micronutriënten naast chemo- of radiotherapie veilig is zolang de aanbevolen dagelijkse dosis van vitaminen en mineralen de ADH maar niet overschrijden.<sup>5</sup>

Duitse wetenschappers onderzochten in een review het effect van hoge doseringen van specifieke micronutriënten, te weten vitamine D, selenium, L-carnitine en vitamine C.<sup>6</sup>

### Vitamine D bij kanker en de behandeling

Onderzoeken naar de vitamine D-status van kankerpatiënten laten zien dat een tekort aan deze vitamine meer regel dan uitzondering is. Een tekort wordt geassocieerd met een significant verhoogde kans op bepaalde typen kanker zoals borst- en dikkedarmkanker, een ongunstige prognose van deze typen kanker alsook van non-Hodgkin lymfoom en melanoom. Daarentegen blijkt een adequate vitamine D-spiegel te beschermen tegen verschillende vormen van kanker. Zo liet een meta-analyse een significante risicoreductie zien van longkanker met 12% onder invloed van een verhoging van de vitamine D-spiegel van gemiddeld 20 naar 50 nmol/l. Een andere meta-analyse toonde dat personen met een adequate vitamine D-spiegel met 17% significant minder kans hadden op longkanker. Een studie met melanoompatiënten liet eveneens een verband zien met vitamine D. De vitamine D-status was hier van invloed op het risico van dit type kanker, alsook op de Breslow-dikte (dikte van de tumor gemeten vanaf de granulaire of geïncoreerde laag van de epidermis tot aan de diepste tumorcel). Deze is significant gerelateerd aan de overlevingskans. De Breslow-dikte was significant groter bij patiënten met een ernstig vitamine D-tekort (< 25 nmol/l) in vergelijking met patiënten met een hogere vitamine D-status (> 50 nmol/l). De overlevingskans van patiënten met een ernstig vitamine D-tekort was met gemiddeld tien jaar significant korter in vergelijking met patiënten met een adequate vitaminestatus.

Het effect van vitamine D-suppletie werd vooral onderzocht bij vrouwen met borstkanker. Een studie bij postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 55 jaar) toonde dat dagelijkse suppletie met 1400 mg calcium in combinatie met 1100 IE vitamine D de kans op kanker binnen een periode van vier jaar met 60% significant verkleinde ten opzichte van een placebo. Op basis van een studie met 512 vrouwen met borstkanker blijkt bovendien dat een vitamine D-spiegel groter dan 70 nmol/l de kans op metastasering en sterfte met respectievelijk 94% en 73% significant verkleint in vergelijking met een vitamine D-tekort.

### **Vitamine D-suppletieadvies<sup>6</sup>**

Een optimale vitamine D-status blijkt te beschermen tegen uiteenlopende vormen van kanker en de progressie te vertragen. Bovendien hebben verschillende studies aangetoond dat de vitamine succesvol toegediend kan worden bij het optreden van bijwerkingen van chemotherapie waaronder pijn, vermoeidheid, infecties, bloedarmoede (anemie), een veranderde smaak (dysgeusie) en slijmvliesontstekingen (mucositis). Vitamine D remt tevens de productie van de inflammatoire cytokine IL-6 die verantwoordelijk is voor de spieraftrek bij cachexie. Hierdoor heeft de vitamine een direct beschermend effect tegen cachexie. De vitamine D-status zou bij alle patiënten met kanker moeten worden bepaald waarbij een bloedspiegel van 100 tot 150 nmol/l nagestreefd dient te worden. Dit kan worden bereikt door suppletie met 40 tot 60 IE vitamine D per kilogram lichaamsgewicht per dag (dus: gemiddeld 3500 IE vitamine D per dag voor een persoon van 70 kilogram).

### **Selenium bij kanker en de behandeling**

Selenium is een mineraal dat bindt aan enzymen waarbij de zogenaamde selenoproteïnen worden gevormd. Er zijn inmiddels meer dan 25 selenoproteïnen bekend. Enkele selenoproteïnen maken deel uit van het glutathionperoxidase-systeem. Dit systeem is een belangrijk antioxidantstelsel en inactieveert waterstofperoxide, hydroxylradicalen en singlet zuurstof. Er zijn enkele humane studies uitgevoerd naar het effect van selenium op de incidentie van kanker. In sommige studies werd een relatie gevonden tussen een seleniumtekort en een verhoogd risico van borst-, maag-darm- en prostaatkanker. Ook is aangetoond dat personen met kanker vaak een lage seleniumstatus en/of lage inname van het mineraal hebben. Bij patiënten met dikkedarm-, long- en prostaatkanker bleek suppletie met selenium de mortaliteit met 50% te verlagen. Dit werd bevestigd in een Cochrane review van 55 studies. Hieruit bleek dat personen met een adequate inname van het mineraal met 31% significant minder kans hadden op kanker en de sterftkans als gevolg van de aandoening met 45% significant lager was. In totaal zijn vijf gerandomiseerde studies uitgevoerd naar het effect van seleniumsuppletie tijdens chemotherapie of bestraling. Het gebruik van een hoge dosis

selenium van 4 mg per dag gedurende vier dagen vóór tot vier dagen ná chemotherapie (cisplatine) bleek de toxiciteit van de chemo op de nieren (nephrotoxiciteit) en het bloed (hematotoxiciteit) significant te verkleinen. De leukocyten bleven significant beter op peil en de noodzaak voor bloedtransfusie nam significant af. Twee andere studies bevestigen de bescherming tegen hematotoxiciteit bij een dagelijkse dosis selenium van 200 mcg per dag en 200 mcg per kilogram lichaamsgewicht per dag. Ook bleek suppletie de kans op andere bijwerkingen zoals pijn, zwakte en een verminderde eetlust tegen te gaan. In combinatie met bestraling leidde suppletie tot een significant kleiner risico van slikstoornissen (dysfagie) en diarree als gevolg van de radiotherapie. Hierbij werd gesuppleerd met 500 mcg selenium (als natriumseleniet) op de dagen van de bestraling en 300 mcg op de andere dagen.

### **Selenium-suppletieadvies<sup>6</sup>**

Het effect van suppletie met selenium blijkt het grootst te zijn bij personen met een initieel slechte seleniumstatus ( $< 123 \mu\text{g/l}$ ). Bij suppletie moet een optimale waarde tussen  $130 \mu\text{g/l}$  en  $150 \mu\text{g/l}$  worden nagestreefd. Een te hoge seleniumspiegel ( $> 150 \mu\text{g/l}$ ) biedt eveneens geen bescherming en is zelfs in verband gebracht met een verhoogd sterfterisico als gevolg van kanker. Daarom is het aan te bevelen om de seleniumstatus te bepalen alvorens gestart wordt met suppletie. Bij personen met een waarde van  $123 \mu\text{g/l}$  is het niet raadzaam te starten met een supplement. Echter, de gemiddelde seleniumspiegel bij Europeanen is meestal ver beneden de optimale status en bij patiënten met kanker is deze nog lager (gemiddeld  $70 \mu\text{g/l}$ ). In de oncologie gaat de voorkeur uit naar selenium als natriumseleniet. De veelgebruikte selenomethionine wordt niet specifiek geïncorporeerd in proteïnen in de plaats van methionine en kan als zodanig zich stapelen in organen en weefsels.

### **L-carnitine bij kanker en de behandeling**

Het lichaam is in staat een beperkte hoeveelheid van het aminozuur L-carnitine te maken uit L-lysine en L-methionine onder aanwezigheid van de cofactoren vitamine B3, B6, C, magnesium en ijzer. L-carnitine is noodzakelijk voor de bèta-oxidatie die plaatsvindt in de mitochondriën. Tijdens dit proces worden vetzuren afgebroken voor de energieproductie. De stof wordt

dan ook vooral gevonden in de spieren (ook het hart) die voor een groot deel afhankelijk zijn van deze energievoorziening.

Maar liefst 80% van de patiënten met kanker blijkt een tekort aan carnitine te hebben (plasma-spiegel < 35 µmol/l). Het tekort kan een gevolg zijn van inadequate voeding en daarmee onvoldoende toevoer van cofactoren (vitamine C, ijzer etc.) en chemotherapie. Zo blijkt cisplatine de reabsorptie van L-carnitine in de nieren te verminderen, waardoor tot het tienvoudige van het aminozuur wordt uitgescheiden via de urine. Ditzelfde geldt voor het cytostaticum ifosfamide. De zo ontstane deficiëntie leidt tot een verminderde ATP-productie in de mitochondriën, vermoeidheid, cachexie en een verhoogd risico van cardiale en neurale toxiciteit als gevolg van de chemotherapie.

#### L-carnitine-suppletieadvies<sup>6</sup>

Suppletie met het aminozuur kan toxiciteit van chemotherapie mogelijk tegengaan, maar onderzoeken laten tegenstrijdige resultaten zien. Ook laten enkele studies zien dat suppletie met L-carnitine in een dosis van 2 tot 6 gram per dag cachexie en vermoeidheid kan verminderen, maar ook hier worden tegenstrijdige resultaten gevonden. Kortom, er is matig bewijs voor een positief effect van carnitinesuppletie bij personen met kanker. Suppletie kan zinvol zijn bij patiënten met een slechte voedingstoestand en bij gebruik van bepaalde cytostatika zoals cisplatine en ifosfamide. In de studies werd gesuppleerd met carnitine als L-carnitine, acetyl-L-carnitine en propionyl-L-carnitine. Het is nog onduidelijk in welke vorm carnitine het meeste effect heeft voor deze doelgroep.

#### Vitamine C bij kanker en de behandeling

In de jaren zeventig van de vorige eeuw werd door Ewan Cameron en Linus Pauling reeds de levensverlengende werking van hoge doseringen vitamine C (10 gram per dag) in de behandeling van kanker gerapporteerd.<sup>7</sup> In een latere studie werd het effect echter ontkracht waardoor de wetenschappelijke belangstelling voor de toepassing van vitamine C bij kanker nagenoeg verdween.<sup>8</sup>

In het jaar 2005 werd door de National Institute of Health en de National Cancer Institute een studie gepubliceerd waaruit bleek dat een hoge vitamine C-



■ In wetenschappelijke tijdschriften wordt meer en meer gepubliceerd over voeding en voedings-supplementen bij de behandeling van kanker.

status selectief tumorcellen vernietigt.<sup>9</sup> Bovendien werd in hetzelfde jaar aangetoond dat de bloedconcentratie van deze vitamine bij kankerpatiënten laag is. Zo bleek dat 72% van patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte een inadequate vitamine C-status heeft.<sup>10</sup> Een lage bloedconcentratie (<11 µmol/l) was in verband gebracht met een toename van inflammatie en een verminderde levensverwachting.

Vitamine C blijkt selectief kankercellen te kunnen vernietigen, terwijl gezonde cellen intact blijven. Dit is echter alleen mogelijk door middel van vitamine C-infusie waarbij een hoge bloedconcentratie kan worden bereikt. Met alleen orale suppletie wordt een maximale plasmaconcentratie van lager dan 0,025 mmol/l bereikt en in de meeste gevallen blijft de concentratie lager dan 0,015 mmol/l.

Alleen bij intraveneuze toediening worden hogere concentraties bereikt tot plasmaspiegels van 25 tot 30 mmol/l zonder dat er bijwerkingen optreden.

Bij dergelijk hoge concentraties wordt waterstofperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gevormd dat toxisch is voor tumorcellen. In tegenstelling tot gezonde cellen, zijn tumorcellen nauwelijks in staat om H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uit de cel te verwijderen.<sup>11</sup> Dit blijkt uit onderzoek van vijftien tumorcel-

## ■ Toename kanker

Wereldwijd neemt het aantal personen met kanker toe, vooral in de ontwikkelde landen. In 2012 hadden meer dan 14 miljoen personen kanker waarvan 8 miljoen in ontwikkelde landen. Dit blijkt uit cijfers van de International Agency for Research on Cancer (IARC). Verwacht wordt dat tegen het jaar 2030 bijna 22 miljoen personen kampen met de aandoening. De groei is een gevolg van de vergrijzing en een ongezonde leefstijl waaronder roken, te weinig beweging en slechte voeding. De meest voorkomende vormen zijn dikkedarmkanker, longkanker en borst- en prostaatkanker.

typen van verschillende weefsels en tien gezonde lichaamscel-typen. Gezonde cellen konden tot tweemaal zoveel H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verwijderen in vergelijking met tumorcellen. De overlevingskans van de cellen bleek direct gerelateerd aan het vermogen om H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> te verwijderen.

Recent verschenen diverse publicaties waarin het tumortoxische effect van vitamine C werd bevestigd. Een studie, gepubliceerd in *Cancer Cell*, toonde de werking van intraveneus vitamine C bij elf patiënten met longkanker (niet-kleincellig longcarcinoom) of een hersentumor (glioblastoom).<sup>12</sup>

Ze kregen gedurende twee maanden driemaal per week een infuus met een hoge dosis vitamine C. Vervolgens kregen ze gedurende zeven maanden tweemaal per week een vitamine C-infuus terwijl ze een behandeling met chemotherapie en/of bestraling ondergingen. Na infusie werd een vitamine C-concentratie van 20 mmol/l bereikt. Deze hoge bloedspiegel was nodig vanwege de korte halfwaardetijd van vitamine C. Na twee uur is nog maar de helft van de hoeveelheid vitamine C in het bloed aanwezig. De therapie werd goed verdragen en leidde slechts tot geringe bijwerkingen zoals diarree en een droge mond. De wetenschappers ontdekten dat de redoxactieve ijzermoleculen in het tumorweefsel - als bijproduct van een abnormaal mitochondriaal metabolisme - reageerden met vitamine C om waterstofperoxide en andere vrije radicalen te vormen. Deze vrije radicalen richtten DNA-schade aan in de tumorcellen, terwijl gezonde cellen intact bleven. Hiermee nam niet alleen de celdood van tumorcellen toe, maar werden de kankercellen bovendien gevoeliger voor chemotherapie. De gecombineerde therapieën leidden tot een levensverlenging van vier tot zes maanden.<sup>12</sup> Vergelijkbare resultaten werden gevonden in andere studies.



■ In de Riordan Clinic, opgericht in 1975, wordt al van af de start aan kankerpatiënten hoge doseringen vitamine C gegeven. Sinds 2005 is Ron Hunninghake medisch directeur.

## Vitamine C-suppletieadvies<sup>13</sup>

Er is toenemend bewijs voor het kankerremmende effect van vitamine C waarbij infusie mogelijk gecombineerd kan worden met chemo- of radiotherapie. *In vitro* en dierstudies hebben aangetoond dat de vitamine het effect van verschillende cytostatica kan verhogen (cisplatine, dacarbazine, doxorubicine, paclitaxel, tamoxifen en fluorouacil). Bovendien vermindert de vitamine bijwerkingen van chemotherapie.

De orthomoleculaire Riordan Clinic in de VS ontwikkelde een specifiek protocol voor vitamine C-infusie.<sup>13</sup> Voor de start van infusie is het raadzaam de activiteit van glucose-6-fosfaat dehydrogenase te meten. In zeldzame gevallen is sprake geweest van hemolyse bij personen met een deficiëntie van dit enzym. Bijwerkingen kunnen mogelijk ook optreden bij personen met nierfalen en een teveel aan ijzer.

## Cachexie, tekort aan micronutriënten

Het succes van een behandeling en de prognose bij kanker is sterk afhankelijk van de voedingsstatus van een patiënt. Patiënten met ondervoeding hebben een significant slechtere prognose. Echter, bij 30 tot 90% van de kankerpatiënten is sprake van een inadequaat voedingspatroon. Dit uit zich in ondervoeding en in de helft van de gevallen in extreme vermagering, oftewel cachexie. Cachexie gaat gepaard met een snelle afbraak van spier- en vetweefsel, bloedarmoede, algehele zwakte en een sterk verminderde kwaliteit van leven. Cachexie is niet alleen een gevolg van een verhoogd energieverbruik door de tumor, maar wordt ook veroorzaakt door een sterk verhoogde productie van ontstekingsbevorderende cytokinen zoals TNF-alfa, IL-1β en IL-6. Dit leidt tot weefselschade. Bovendien produceren tumoren hormonen (glucagon en cortisol) en proteïnen met een katabole werking. Dit tezamen stimuleert de afbraak van vet- en spierweefsel. Ondervoeding betreft echter niet alleen de macronutriënten. Een inadequate inname van macronutriënten gaat gepaard met een onvoldoende inname van micronutriënten. Dit is een van de belangrijkste redenen waarom patiënten met kanker veelal tekorten hebben aan vitaminen en mineralen. De European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) stelt dat bij alle kankerpatiënten die gedurende zeven tot tien dagen minder dan 60% van hun dagelijkse energie-

behoefte binnenkrijgen sprake is van een tekort aan micronutriënten.<sup>14</sup> Bovendien kan de behoefte aan nutriënten groter zijn als gevolg van bijwerkingen van radio- en chemotherapie (braken, diarree) en inflammatoire processen.

1. Micke O, Bruns F, [..], Mücke R. Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *Eur J Integr Med* 2009; 1, 22-30
2. Zirpoli GR, Brennan PM, [..], Ambrosone CB. Supplement use during an intergroup clinical trial for breast cancer (S0221). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3):903-13
3. Block KI, Koch AC, [..], Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(5):407-18
4. Block KI, Koch AC, [..], Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008; 123(6):1227-39
5. Rock CL, Doyle C, [..], Gansler T. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(4):243-74
6. Gröber U, Holzhauser P, [..], Adamietz IA. Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients* 2016; 8(3):163 *(Indien geen referenties in dit ORTHO-artikel worden opgegeven, dan zijn deze ontleend aan dit artikel [vrij toegankelijk*

<https://bit.ly/2J6y4VP>

7. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73:3685-9
8. Moertel CG, Fleming TR, [..], Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985; 312:137-41
9. Chen Q, Espey MG, [..], Levine M. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(38):13604-9
10. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005; 19(1):17-20
11. Doskey CM, Buranasudja V, [..], Buettner GR. Tumor cells have decreased ability to metabolize H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol* 2016; 10:274-284
12. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, [..], Allen BG. O<sub>2</sub> - and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell* 2017; 31(4):487-500
13. Riordan H, Riordan N, [..], Taylor PR. The Riordan intravenous vitamin c (ivc) protocol for adjunctive cancer care: ivc as a chemotherapeutic and biological response modifying agent. <https://bit.ly/2KXJqQR> of <https://bit.ly/2L3yePm>



### MEER DAN 9000

Samenvattingen van wetenschappelijke onderzoeken

### MEER DAN 1000

Artikelen uit *ORTHO-magazine*

### MEER DAN 400

Artikelen uit *Fit met Voeding*



## De digitale ORTHO-bibliotheek

# Bezoek ons op [www.ortho.nl](http://www.ortho.nl)