

Baarmoederhalskanker

Méér dan HPV

De rol van voeding vergeten

Tegenwoordig gaat men er algemeen van uit dat een infectie met humaan papillomavirus (HPV) ten grondslag ligt aan alle gevallen van baarmoederhalskanker. Maar dit sluit uiteraard niet uit dat voedingsfactoren óók een rol spelen. Zo lijkt een hoge foliumzuurstatus bescherming te bieden tegen deze vorm van kanker.

Een van de meest intrigerende boeken van de afgelopen jaren is zonder twijfel *Slikken. Hoe ziek is de farmaceutische industrie?* van Trouw-journalist Joop Bouma. Nooit eerder werd zo'n gedetailleerd beeld geschetst van de geneesmiddelenmarketing in ons land. Bouma maakt in zijn boek duidelijk dat de tentakels van de farmaceutische industrie reiken tot in alle geledingen van de gezondheidszorg, met effectieve invloed op behandelaars, patiëntenverenigingen, wetenschappers, apothekers, journalisten, ambtenaren en zelfs op artsen die richtlijnen opstellen voor de behandeling van patiënten. Het boek verscheen in 2006 en was voor velen een eye-opener. Toch blijkt *Slikken* de wereld niet te hebben veranderd, zoals sommigen misschien wel hadden gehoopt. De agressieve marketing van de twee baarmoederhalskankervaccins, die binnenkort zal worden beloond met opname van één van beide in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP), zou niet hebben misstaan in het boek van Bouma.

Bijwerkingen op de lange termijn

Toch biedt deze affaire - want daarvan kunnen we inmiddels gerust spreken - véél meer dan een hernieuwd kijkje in de keuken van de geneesmiddelenmarketing. Het biedt ook uitzicht op een keerpunt. Het begin van een kentering

tekende zich af in 2004, met de kinkhoestkwesitie. Het was uniek dat wetenschappers openlijk durfden te twijfelen aan nut en veiligheid van een bestaand RVP-vaccin. Maar deze kwesitie wordt overtroffen door wat dit najaar plaatsvond. Het hoogtepunt vond plaats eind augustus, toen onderzoekers en artsen van het Rotterdamse Erasmus MC, het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) en het Nederlands Kanker Instituut zich op de website van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (NTvG) keerden tegen snelle invoering van baarmoederhalskankervaccinatie in het RVP. Minister Klink besloot eerder dit jaar hiertoe, op advies van de Gezondheidsraad. Maar volgens de critici is eerst meer onderzoek nodig naar het effect van het vaccin op 12-jarigen: 'Wellicht reageren zij anders op het vaccin dan de 15- tot 26-jarige vrouwen bij wie het vaccin wel is getest'. De onderzoeken zouden ook nog te kort lopen om betrouwbare conclusies te kunnen trekken over de effectiviteit. 'Zowel de duur en de mate van bescherming van het vaccin tegen baarmoederhalskanker als de langetermijnbijwerkingen zijn nog niet bekend', zo concludeerden de kritische wetenschappers.

Ze kregen onder meer bijval van dr. Huub Schellekens, hoogleraar innovatie in medische biotechnologie en in far-

maceutische wetenschappen aan de Universiteit Utrecht én lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). In *Het Financieele Dagblad* sprak hij zijn twijfels uit over de veiligheid van de baarmoederhalskervaccins op langere termijn. 'En dat luistert nauw', zo betoog de Schellekens, 'omdat minstens 999 van de 1000 vrouwen geen direct baat hebben bij vaccinatie. En dat betekent dat ook een relatief zeldzame of lichte bijwerking zwaar gaat wegen in de balans van veiligheid en werkzaamheid'.¹

Zwijgen over voeding

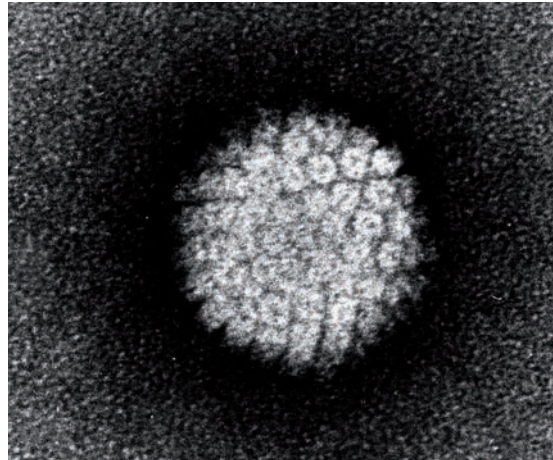
Schellekens gaf op 19 oktober ook acte de présence in het tv-programma *Zembla*, waarin hij de voorgenomen opname in het RVP omschreef als een 'experiment'. Het werd een gedenkwaardige uitzending, met een voormalige farmaconsulent die uit de school klapte en een hoogleraar die zijn toevlucht zocht in totale zwijgzaamheid.² Ook de commissie van de Gezondheidsraad, die Klink positief had geadviseerd over invoering in het RVP, ging op de pijnbank vanwege aantoonbare relaties met de farmaceutische industrie.

Eén van de vaccincritici, prof. dr. ir. Floor van Leeuwen van het Nederlands Kanker Instituut, wees in *Zembla* op andere manieren om het aantal sterfgevallen door baarmoederhalskanker terug te dringen. Ze noemde een (zelf)test en betere voorlichting aan allochtone groepen. Ze zweeg echter over de rol van voeding, terwijl Van Leeuwen toch echt in 1981 cum laude is afgestudeerd op een onderzoek naar de relatie tussen voeding en kanker.

Ook het rapport van de Gezondheidsraad zwijgt in alle talen over de rol van voeding.³ Wel lijkt de commissie goed te beseffen dat baarmoederhalskanker aan méér te wijten is dan alleen aan een infectie met humaan papillomavirus (HPV). Een citaat: 'Infectie met HPV veroorzaakt bij slechts een klein deel van de geïnfecteerde vrouwen uiteindelijk baarmoederhalskanker. Ook andere factoren moeten dus een rol spelen. Onderzoek heeft het bestaan van verschillende cofactoren, zoals roken of het aantal seksuele partners, aangetoond. Het relatieve belang van die cofactoren is echter gering in vergelijking met HPV'.

Antioxidanten

In de literatuur zijn echter volop aanwijzingen te vinden dat voedingsfactoren óók bij baarmoederhalskanker het verschil kunnen maken tussen leven en dood. Zo namen



Zelfs de Gezondheidsraad stelt: 'Infectie met HPV veroorzaakt bij slechts een klein deel van de geïnfecteerde vrouwen uiteindelijk baarmoederhalskanker. Ook andere factoren moeten dus een rol spelen.'

Flagg et al. midden jaren negentig de epidemiologische literatuur van 1985 tot 1993 door, op zoek naar de rol van antioxidanten bij de preventie van kanker. Gekeken werd naar de relatie tussen enerzijds carotenoiden, vitamine C en E en anderzijds zes vormen van kanker, waaronder baarmoederhalskanker.⁴ Men beperkte zich tot studies naar inname via de voeding en bloedspiegelstudies die voldeden aan van tevoren vastgestelde methodologische standaarden. Vitamine C beschermde in vier van de vijf onderzoeken tegen baarmoederhalskanker en carotenoiden in twee van de vijf onderzoeken.

Eind jaren negentig werd opnieuw de aandacht gevestigd op de betekenis van antioxidanten. Ze bleken vrouwen met door HPV veroorzaakte wratten in het genitale gebied te beschermen tegen verspreiding van het virus in de richting van de baarmoederhals, waardoor het ontstaan van baarmoederhalskanker wordt tegengegaan.⁵ Aan dit onderzoek in het Albert Einstein College of Medicine in New York deden 378 vrouwen mee die baarmoederhalskanker hadden en een controlegroep van 366 gezonde vrouwen. De onderzoekers vonden dat een hoge vitamine E-spiegel de kans op baarmoederhalskanker verminderde. Vitamine C bleek eveneens deze eigenschap te bezitten, mits het in voldoende hoge concentratie (> 0,8 mg/dl) aanwezig was in het bloed. Voor vitamine A en bètacaroteen kon geen relatie met de preventie van baarmoederhalskanker worden aangetoond.

Foliumzuur

Toch eist vooral foliumzuur de aandacht op als een interessante voedingsfactor. Vooral dankzij de niet aflatende inspanningen van de afdeling Voedingwetenschappen van de University of Alabama, in het Amerikaanse Birmingham. In 1992 trok deze onderzoeksgroep voor het

eerst aan de bel, met een publicatie in *JAMA*.⁶ Een verlaagde foliumzuurvoorziening bleek de kans op afwijkingen aan de baarmoederhals te vergroten. Dysplasie (abnormale ontwikkeling) van de baarmoederhals wordt algemeen gezien als een voorstadium van baarmoederhalskanker.

In het onderzoek werden in totaal 726 jonge vrouwen gescreend. Bij 294 van hen werd cervicale dysplasie gevonden. 170 van de overige vrouwen werden geselecteerd als controlepersonen, gebaseerd op cytologisch (de cellen betreffend) en colposcopisch onderzoek waarbij met een optisch instrument de vaginawand wordt bekeken. Bij deze vrouwen werd in het plasma en de rode bloedcellen de concentratie gemeten van foliumzuur. Daarnaast werden twaalf andere voedingsfactoren in het serum bepaald, zoals vitamine B12, vitamine C, bètacaroteen en koper. Van iedere persoon werden gegevens verzameld omtrent rookgewoonten, pilgebruik, het aantal kinderen, besmetting met HPV en het aantal seksuele partners.

Het bleek dat het aantal partners, pilgebruik en HPV-infectie in hoge mate geassocieerd waren met cervicale dysplasie. In het algemeen vormden de voedingsfactoren in het bloed geen risicofactor van betekenis. Een uitzondering hierop was de foliumzuurconcentratie in de rode bloedcellen (RBC). De meting van foliumzuur in RBC is een nauwkeuriger parameter voor het beoordelen van de foliumzuurstatus dan meting in serum of plasma. Een RBC-foliumzuurconcentratie van minder dan 660 nmol/l bleek geassocieerd met HPV-infecties. De onderzoekers concludeerden dat onvoldoende foliumzuurreerves, zoals weerspiegeld in RBC-metingen, het effect van andere risicofactoren voor dysplasie verhogen. En dan in het bijzonder de risicofactor HPV-infectie.

Beschermende rol

Na de millenniumwisseling stortten andere onderzoekers van dezelfde afdeling zich opnieuw op foliumzuur. Ze deden een twee jaar durende prospectieve follow-up studie met een cohort van 345 vrouwen. Doel was na te gaan of foliumzuurconcentraties geassocieerd zijn met optreden en duur van infecties met hoog-risico humaan papillomavirus (HR-HPV), na controle voor andere micronutriënten (vitamine B12, A, E, C en totaal caroteen) en bekende risicofactoren voor HR-HPV-infecties en voor baarmoederhalskanker.⁷

Hun werkhypothese werd bevestigd. Het onderzoeks-

team vond een relatie tussen hogere foliumzuurconcentraties en een kleinere kans om HR-HPV-positief te worden, een kleinere kans op aanhoudende HR-HPV-infecties en een grotere kans weer HR-HPV-negatief te worden. Volgens de onderzoekers betrof het hier, voor zover hen bekend, de eerste langlopende prospectieve follow-up studie waarin een beschermende rol van een hoge foliumzuurstatus werd vastgesteld ten aanzien van HR-HPV. ‘Verbetering van de foliumzuurstatus bij personen die het risico lopen besmet te raken met HR-HPV of dit al zijn, kan een gunstig effect hebben als het gaat om de preventie van baarmoederhalskanker’, aldus de onderzoekers.

Vorig jaar liet dezelfde onderzoeksgroep weer van zich spreken, na een nieuw onderzoek met hetzelfde cohort vrouwen.⁸ Deze keer vonden de onderzoekers een verband tussen de foliumzuurstatus en cervicale intraepit heliale neoplasie (CIN), een vergevorderd voorstadium van baarmoederhalskanker. ‘Onze bevindingen suggereren dat verbetering van de foliumzuurstatus in HR-HPV-positieve vrouwen het risico van CIN kan reduceren, en daarmee het risico van baarmoederhalskanker’, zo luidde hun conclusie. ‘Foliumzuur supplementie als middel om het risico van CIN bij HR-HPV-positieve vrouwen te verminderen, dient verder te worden onderzocht.’

1. Schellekens H. Vrouwen vaccineren? Het Financieele Dagblad, 5 September 2008

2. <http://www.uitzendinggemist.nl/index.php/aflevering?afIID=8122904&md5=86183cdf325aef4713f2cda5242b57ac>

3. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08

4. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *Journal of the American College of Nutrition* 1995; 14:419-427

5. Ho GY, Palan PR, [...], Burk RD. Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *Int J Cancer* 1998; 78(5):594-9

6. Butterworth CE Jr, Hatch KD, [...], Baker VV. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 1992; 267(4):528-33

7. Piyathilake CJ, Henao OL, [...], Partridge EE. Folate is associated with the natural history of high-risk human papillomaviruses. *Cancer Res* 2004; 64(23):8788-93

8. Piyathilake CJ, Macaluso M, [...], Partridge EE. Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associated risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition* 2007; 23(3):203-10