

# Rapport

## Nut, noodzaak en risico's van antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie

LWDO, 2010

Marlies Lagendijk

Saskia Rulof

Hester Wierda

De LWDO is een platform van in oncologie gespecialiseerde diëtisten uit universitair medische centra, algemene ziekenhuizen, categorale oncologische ziekenhuizen, radiotherapeutische centra en de thuiszorg. Tevens zijn de voorzitters van de werkgroepen diëtisten oncologie van de regionale integrale kankercentra aangesloten bij de LWDO. De doelstelling van de LWDO is het optimaliseren van de voedingszorg op het gebied van oncologie.

#### Dankwoord

Het in dit rapport beschreven onderzoek is mogelijk gemaakt door een subsidie van KWF Kankerbestrijding die de uitkomsten van deze toetsing en het standpunt in de patiëntenvoorlichting zal verwerken.

De LWDO is KWF Kankerbestrijding zeer erkentelijk voor deze steun.

## **Projectleden LWDO**

Judith Knijnenburg, diëtist NKI/AvL, Amsterdam

Marlies Lagendijk, diëtist LUMC, Leiden

Rianne van Lieshout, diëtist MMC, Veldhoven

Saskia Rulof, diëtist CWZ, Nijmegen

Hester Wierda, diëtist UMC St. Radboud, Nijmegen

## Inhoudsopgave

	Pagina
Samenvatting	4
Inleiding	5
Aanleiding tot dit onderzoek	5
Vraagstellingen	6
Methode	6
Opbouw rapport en literatuurlijst	7
Hoofdstuk 1: Literatuurstudie	9
1.1. Inleiding	9
1.2. Antitumorbehandelingen	9
1.3. Theorieën over mogelijke interactie met chemo- of radiotherapie	11
1.4. Methodologie literatuuronderzoek	12
1.5. Resultaten literatuuronderzoek nut, risico's	13
1.5.1. Gebruik antioxidanten tijdens chemotherapie	13
1.5.2. Gebruik antioxidanten tijdens radiotherapie	15
1.6. Resultaten literatuuronderzoek noodzaak	17
1.6.1. Inname van antioxidanten bij gezonde volwassenen	17
1.6.2. Inname van antioxidanten bij chemo- en/of radiotherapie	18
1.6.3. Behoeftte aan antioxidanten bij chemo- en/of radiotherapie	19
1.7. Discussie literatuuronderzoek	20
1.8. Aanvullend literatuuronderzoek	21
Literatuurlijst	22
Hoofdstuk 2: Inventarisatie voorschrijfgedrag hulpverleners	25
2.1. Inleiding	25
2.2. Methode	25
2.3. Resultaten	25
2.3.1. Meningeën over navragen supplementgebruik	26
2.3.2. Verantwoordelijkheid en argumenten voor suppletieadviezen	27
2.3.3. Redenen om suppletie te adviseren of om te stoppen	27
2.4. Conclusie	29
2.5. Discussie	29
Hoofdstuk 3: Meningeën van artsen	30
3.1. Inleiding	30
3.2. Methode	30
3.3. Resultaten	30
Literatuurlijst	33
Hoofdstuk 4: Standpunt LWDO t.a.v. gebruik antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie	34
4.1. Inleiding	34
4.2. Standpunt LWDO	34
Hoofdstuk 5: Aanbevelingeën voor de patiënt	36
5.1. Inleiding	36
5.2. Vragen en antwoordeën	36
Bijlage 1: Enquête hulpverleneën	39
Bijlage 2: Powerberekening	41
Bijlage 3: Interviewschema	42

## Samenvatting

Bij de behandeling van kanker zijn er vele redenen om aan het gebruik van voeding en supplementen, zoals vitaminepreparaten te denken. Uit Nederlands en Amerikaans onderzoek blijkt dat de helft tot driekwart van de patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaat een voedingssupplement gebruikt. Patiënten willen graag hun ziekteproces positief beïnvloeden en worden daarbij verleid door familie, mantelzorg, industrie en internet.

De Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO) ziet het als één van haar taken om diëtisten in Nederland te informeren over de huidige stand van zaken op dit gebied. Vanwege de klinische relevantie en de belangrijkste antioxidatieve werking heeft de LWDO zich beperkt tot het gebruik van de antioxidant-vitaminen A, C en E, bètacaroteen en selenium tijdens chemo- en/of radiotherapie (in het rapport samengevat onder het begrip 'antioxidanten').

Het project is in fasen uitgevoerd door een projectgroep vanuit de LWDO.

## Nut en risico's van suppletie

Over de veiligheid van suppletie met antioxidanten kunnen nog geen duidelijke uitspraken worden gedaan, omdat de zeggingskracht van de gelezen literatuur beperkt is als gevolg van de over het algemeen matige kwaliteit van de studies (niet dubbelblind en/of placebogecontroleerd, power te laag). Daarnaast is het totaal aan bewijs zeer wisselend doordat studies variëren in studieopzet, tijdstip van interventie/observatie, protocol, soort tumor en behandeling, dosering en type supplement.

De LWDO adviseert om het gebruik van hoge doseringen antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie te vermijden totdat duidelijk bewijs beschikbaar is dat de voordelen boven de mogelijke risico's uitstijgen.

## Noodzaak van suppletie

Het is zeer aannemelijk dat volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verminderde inname van voedingsstoffen, waaronder antioxidanten, hebben als gevolg van klachten door de plaats van de tumor, bijwerkingen van de behandelingen, psychosociale klachten en metabole ontregeling (kanker-cachexie).

Risicogroepen op een tekort zijn ouderen, rokers, patiënten met bepaald medicatiegebruik (antibiotica, laxeremiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers, diuretica) en mensen een eenzijdig voedingspatroon. Reden van suppletie is in de eerste plaats het gebruik van een onvolwaardige voeding.

De maximale dosering van supplementen met antioxidanten die nog als veilig wordt beschouwd volgens de gelezen literatuur en geïnterviewde deskundigen bovenop een normale voedingsinname, is 100% van de ADH.

Het stoppen van het gebruik van supplementen wordt geadviseerd bij het overschrijden van bovenstaande vastgestelde veilige bovengrens.

Het is primair de taak van de behandelend arts om navraag te doen naar supplementgebruik. Indien een diëtist betrokken is bij de behandeling is het de taak van de diëtist om structureel navraag te doen naar het gebruik van antioxidantenbevattende supplementen en het gebruik van verrijkte eet- of drinkwaar, aangezien de diëtist het supplementgebruik kan zien in het licht van de voedselinname.

Uit ons praktijkonderzoek (n= 97) kwam naar voren dat slechts 24% van de hulpverleners altijd supplementgebruik navraagt en 68% 'af en toe' tijdens de anamnese. De LWDO hoopt dat dit rapport ertoe bijdraagt dat diëtisten (en andere hulpverleners) zich bewust zijn van de discrepantie tussen praktijk en theorie en dat zij aan de hand van de beschreven onderzoeksresultaten hun patiënten beter kunnen informeren en begeleiden.

## Inleiding

### Aanleiding tot dit onderzoek

Bij de behandeling van kanker zijn er vele redenen om aan het gebruik van voeding en supplementen, zoals vitaminepreparaten te denken. Hoewel er vooralsnog onvoldoende kennis bestaat over de (verhoogde) behoefte aan vitaminen van patiënten tijdens chemo- en radiotherapie, is de stofwisseling ongetwijfeld veranderd (1). Potentiële gebruikers worden verleid door een grote diversiteit aan aanbevelingen over preparaten met veronderstelde gunstige effecten. Een belangrijke drijfveer is dat het gebruik van een supplement één van de weinige maatregelen is die patiënten zelf kunnen nemen om mogelijk hun ziekteproces te beïnvloeden.

Bij een Amerikaans onderzoek bleek 73% van de oncologische patiënten voor aanvang van een anti-kankerbehandeling een voedingssupplement te gebruiken (2). Het gebruik van supplementen was significant hoger bij patiënten met mamma- en coloncarcinoom. Daarnaast gebruikten patiënten met een T2-3 tumor vaker een supplement dan patiënten met een T1 of T4 tumor (T = grootte van de tumor en de mate van doorgroei in omringend weefsel) (8). Van de 80 patiënten die chemotherapie kregen bleek 71% in deze periode voedingssupplementen te gebruiken. Ruim de helft van deze patiënten had het gebruik van dit voedingssupplement niet besproken met een hulpverlener.

In een ander Amerikaans onderzoek onder 200 veteranen met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar (36-82 jaar), gebruikte 61% van deze patiënten een voedingssupplement, waarvan 80% een multivitaminepreparaat. Ook uit deze studie blijkt dat een deel van de patiënten (38%) het gebruik van een voedingssupplement niet had besproken met de behandelend arts (3).

De prevalentie van CAM-gebruik (complementary and alternative medicine) onder 100 oncologische patiënten in Zuid-Florida is beschreven door Bridget et al (4). 81% Van de patiënten gebruikte vitaminepreparaten (n=65), waarvan 65% een multivitamine-, 39% een vitamine C- en 31% een vitamine E-preparaat.

Ook in Nederland is onderzoek gedaan naar het gebruik van voedingssupplementen onder oncologiepatiënten. Uit onderzoek van het VUMC (n=132) blijkt 51% van de patiënten die met chemo- en/of hormoontherapie behandeld zijn vitaminen- en/of mineralensupplementen te gebruiken (5). Ongeveer de helft van alle supplementgebruikers begint vanaf het stellen van de diagnose, meestal (42%) op aanraden van familie, vrienden of bekenden. Verhoging van de weerstand wordt door ongeveer een op de drie patiënten als motief voor suppletie genoemd. Patiënten gebruiken gemiddeld 4 voedingssupplementen per dag. Als meest gebruikte voedingssupplementen worden genoemd: vitaminen (49%), mineralen (15%) en planten- en kruidenextracten (14%). Vrouwen (61%) gebruiken significant vaker supplementen dan mannen (39%). Het voedingssupplementgebruik was niet significant verschillend tussen de leeftijdscategorieën en de soort tumor.

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 literatuur onderzoek van het World Cancer Research Fund (WCRF) (6) blijkt echter dat voedingssupplementen in een hoge dosering tegen kanker kunnen beschermen, maar ook kanker kunnen veroorzaken. Hoewel er onderzoeken zijn gedaan die uitwijzen dat voedingssupplementen mogelijk bescherming kunnen bieden tegen bepaalde vormen van kanker, zijn deze veelal uitgevoerd onder specifieke groepen mensen, waardoor het niet duidelijk is of de voordelen ook gelden voor de bevolking in het algemeen. Sommige supplementen kunnen risico's met zich meebrengen die in de testsituaties niet altijd naar voren komen. Voor de algemene bevolking is het daarom het aan te bevelen om

voedingsstoffen uit normale voedingsmiddelen te halen, waarvan de risico's en voordelen al beter bekend zijn.

Hoewel het WCRF rapport een duidelijk advies geeft voor supplementgebruik ter preventie van kanker, bestaat er nog geen consensus over het nut, de noodzaak en de mogelijke risico's van suppletie met vitaminepreparaten tijdens chemo- en/of radiotherapie. De Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO) ziet het als één van haar taken om diëtisten in Nederland te informeren over de huidige stand van zaken op dit gebied.

Vanwege de klinische relevantie en belangrijkste antioxidatieve werking heeft de LWDO zich beperkt tot het gebruik van de antioxidant-vitaminen A, C en E, bètacaroteen en selenium tijdens chemo- en/of radiotherapie (in het rapport samengevat onder het begrip 'antioxidanten').

## Vraagstellingen

1. Kan suppletie van antioxidanten bij volwassenen met kanker die behandeld worden met radiotherapie of chemotherapie of chemoradiatietherapie de toxiciteit van de therapie verminderen? (nut)
2. Hebben volwassenen met kanker die behandeld worden met radiotherapie of chemotherapie of chemoradiatietherapie een verhoogde behoefte (> 100% algemene dagelijkse hoeveelheid = ADH) aan antioxidanten? (noodzaak)
3. Hebben volwassenen met kanker die behandeld worden met radiotherapie of chemotherapie of chemoradiatietherapie een verminderde inname (< 100% ADH) van antioxidanten? (noodzaak)
4. Geeft een inname van antioxidanten > 100% ADH bij volwassenen met kanker die behandeld worden met radiotherapie of chemotherapie of chemoradiatietherapie ongewenste neveneffecten op toxiciteit, respons, overlijden en/of kwaliteit van leven? (risico's)
5. Wie spelen een rol bij de advisering van voedingssupplementen?
6. Wat zijn de argumenten om wel of geen voedingssupplementen te adviseren?
7. Welke discipline is verantwoordelijk voor het voorschrijven van antioxidanten volgens de mening van de hulpverleners?
8. Waar moet de patiënt op letten als hij een voedingssupplement wil gaan gebruiken?
9. Wat is een veilige dosis van een voedingssupplement tijdens behandeling?

## Methode

Het project is in fasen uitgevoerd door een projectgroep vanuit de LWDO. De volgende fasen zijn uitgewerkt:

1. *Literatuurstudie, uitgevoerd in 2006*; het onderzoek is beperkt tot patiënten bij wie kanker is gediagnosticeerd en die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie. Het literatuuronderzoek is verricht volgens hoofdstuk 5 van de handleiding van de evidence-based richtlijnontwikkeling van het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg Centraal Begeleidings Orgaan (7). Er zijn onderzoeksvragen gesteld naar nut, noodzaak en mogelijke risico's van suppletie van antioxidanten (vitamine A, C en E, bètacaroteen en selenium).

2. *Formuleren van een voorlopig standpunt en conceptrichtlijnen, uitgevoerd april 2007 ten aanzien van een verantwoorde toepassing van antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie.* Dit voorlopige standpunt is gebaseerd op de resultaten van de literatuurstudie en een consensusbijeenkomst van de LWDO. Hierbij is zoveel mogelijk tegemoet gekomen aan gerechtvaardigde vragen en overwegingen van patiënten (en hun naasten) om al dan niet voedingssupplementen te gebruiken.
3. *Inventarisatie voorschrijfgedrag hulpverleners (diëtisten, verpleegkundigen en artsen).* Door twee studenten van de Hogeschool Arnhem en Nijmegen opleiding Voeding en Diëtetiek is in de vorm van een afstudeeropdracht in 2007, een kleinschalig onderzoek (n= 97) verricht aan de hand van een schriftelijke enquête met als doelstelling 'Hoe ziet het voorschrijfgedrag van vitaminen- en mineralensupplementen door hulpverleners bij kankerpatiënten met chemo- en/of radiotherapie eruit? Hierbij is tevens de mening van de geënquêteerde hulpverleners over welke discipline verantwoordelijk is voor het voorschrijven van antioxidanten meegenomen.
4. *Toetsen van het voorlopig standpunt bij specialisten en aansluitend vaststellen van het standpunt;* het voorlopig standpunt is met behulp van een gestandaardiseerde mondelinge vragenlijst getoetst eind 2008 bij oncologen, longartsen, hematologen en radiotherapeuten (n = 16). De verkregen informatie gebruikt is plenair besproken door de LWDO, waarna het standpunt definitief is vastgesteld.
5. *Aanbevelingen voor de patiënt (en hulpverleners);* deze laatste fase stond in het teken van aandachtspunten voor de patiënt. Welke argumenten zijn er om wel of niet suppletie voor te schrijven? Waar moet de patiënt op letten als hij een supplement wil gaan gebruiken? En wat is een veilige dosis?

## **Opbouw rapport**

In hoofdstuk 1 wordt verslag gedaan van de literatuurstudie ten aanzien van de gestelde onderzoeksvragen 1 t/m 4. In hoofdstuk 2 worden de resultaten van praktijkonderzoek naar het voorschrijfgedrag van diverse hulpverleners (diëtisten, verpleegkundigen en artsen) beschreven zoals geformuleerd in onderzoeksvraag 5 t/m 7. Hoofdstuk 3 betreft de uitwerking van de meningen van 16 geïnterviewde deskundigen, gevolgd door het standpunt van de LWDO in hoofdstuk 4. Tot slot worden de aanbevelingen voor de patiënt zoals verwoord in onderzoeksvraag 8 en 9 weergegeven in hoofdstuk 5.

#### Literatuurlijst

1. Ritter E. Vitaminesupplemente in der Onkologie: Nötig, nützlich, überflüssig oder gefährlich? *MMW Fortschritte der Medizin* 2002;144:881-5.
2. Gupta D, Lis CG, Birdsall TC, Grutsch JF. The use of dietary supplements in a community hospital comprehensive cancer center: implications for conventional cancer care. *Support Care Cancer* 2005;13:912-9.
3. Jazieh AR, Kopp M, Foraida M, Ghouse M, Khalil M, Savidge M, et al. The use of dietary supplements by veterans with cancer. *J Altern Complement Med* 2004;10:560-4.
4. Bernstein BJ. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients. *Oncology*. 2001;15:1267-83.
5. Meijer L, Schaap E, Langius J, Lantinga M. Het gebruik van voedingssupplementen door oncologische patiënten. *Ned Tijdschr Diëtisten* 2004;59:92-6
6. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer, a Global Perspective. Washington D.C. AICR 2007.
7. CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. EBRO Handleiding richtlijnen. [www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding) (geraadpleegd op 6 maart 2010).
8. [www.kwfkankerbestrijding.nl](http://www.kwfkankerbestrijding.nl), geraadpleegd op 24 maart 2010



## **Hoofdstuk 1 literatuurstudie**

### **1.1. Inleiding**

Epidemiologische studies leveren sterke aanwijzingen voor een preventief effect van antioxidanten in fruit en groenten op het ontstaan van mond-, keel-, strottenhoofd-, slokdarm-, maag-, long-, alvleesklier- en prostaatkanker (1, 2, 18).

Antioxidanten beschermen het lichaam tegen zogenaamde 'vrije radicalen' en andere schadelijke stoffen die in het lichaam vrijkomen als gevolg van allerlei oxidatiereacties.

Een vrije radicaal is een molecuul met één of meer ongepaarde elektronen, die het molecuul zeer reactief maken met andere moleculen. Dit kan leiden tot oxidatieve schade aan cellen, waardoor deze in structuur en functie kunnen veranderen. Antioxidanten zijn verbindingen in het lichaam die reageren met vrije radicalen en ze op die manier onschadelijk maken (3).

In welke mate antioxidanten precies bijdragen aan de bescherming van de cel tegen vrije radicalen is echter onduidelijk. In dit literatuuronderzoek worden de antioxidanten vitamine A, C, E, bètacaroteen en selenium centraal gesteld om meerdere redenen:

1. Mate van antioxidatieve werking;
2. Klinisch meest relevant doordat deze antioxidanten in bijna alle vitamine/mineralensupplementen aanwezig zijn die patiënten met kanker vaak gebruiken;
3. Lijkt in kader van preventie het meest veelbelovend.

Omgekeerd speelt al jaren de vraag of de inname van antioxidanten de werking van chemo- en/of radiotherapie zou kunnen verstoren. De schade die door vrije radicalen wordt veroorzaakt is bij radiotherapie in het algemeen en bij chemotherapie in specifieke gevallen juist gewenst om de tumorcellen te beschadigen (4).

In dit hoofdstuk wordt eerst een korte beschrijving gegeven van de werking van de chemo- en radiotherapie, gevolgd door drie theorieën over de mogelijke wisselwerking tussen antioxidanten en deze behandelingen. Aansluitend volgen de resultaten van het literatuuronderzoek gericht op beantwoording van vraagstellingen 1 t/m 4, genoemd op blz. 6.

### **1.2. Antitumor behandelingen**

#### **Chemotherapie**

De werking van chemotherapie is gebaseerd op het elimineren van tumorcellen. Cytostatica beïnvloeden de stofwisseling of andere biochemische processen in de tumorcellen, waardoor de celgroei wordt geremd of de cel wordt gedood (5). Cytostatica beïnvloeden niet alleen de groei van tumorcellen, maar ook de celgroei van gezond weefsel. Chemotherapie kan worden gegeven in monotherapie of combinatietherapie. Bij de combinatietherapie wordt gebruikt gemaakt van de verschillende werkingsmechanismen van cytostatica om een zo effectief mogelijke behandeling te creëren.

De meeste cytostatica beïnvloeden processen die betrokken zijn bij actieve celdeling, zoals mitose (celkerndeling) en DNA-verdubbeling (6). Het ene cytostaticum vormt daarbij meer vrije radicalen (waaronder anthracycline, alkylerende middelen en topo-isomerase-remmers) dan het andere (7).

### *Anthracycline (Doxorubicine en bleomycine)*

De werking van anthracyclines is veelzijdig en niet helemaal duidelijk. Waarschijnlijk binden anthracyclines aan DNA of werken ze op een enzym waardoor het DNA breekt. Verder produceren ze in sterke mate vrije radicalen (31).

### *Alkylerende middelen (Cyclofosfamide, melfalan, cisplatine)*

Onder het vrijkomen van radicalen kunnen deze middelen met DNA binden, dwarsverbindingen aangaan en aanhangsels (adducten) vormen. Deze beschadigingen verhinderen de gewone celprocessen en de celdeling, die van levensbelang is. Cisplatine wordt beschouwd als subfamilie die reageert met DNA onder vrijkomen van vrije radicalen.

### *Topo-isomeraseremmers*

Topo-isomeraseremmers remmen topo-isomerase I en II, enzymen die een rol spelen bij het reguleren van de ruimtelijke vorm van het DNA tijdens de verschillende fasen van de celcyclus. Zij doen dit door tijdelijk breuken aan te brengen in één (topo I) of twee (topo II) strengen van het DNA, die het mogelijk maken dat het sterk opgerolde DNA-molecuul zich ontwindt. Daarnaast wordt de werking toegeschreven aan vrije radicalen.

### *Bijwerkingen*

Cytostatica werken niet exclusief op tumorcellen, maar ze hebben ook invloed op gewone cellen en gezond weefsel. Het effect van cytostatica op gezonde cellen kan zich uiten in bijwerkingen. Deze bijwerkingen hangen onder andere af van het soort en de combinatie van cytostatica, dosering, manier van toediening, duur van de behandeling en combinatie met andere medicijnen en behandelingen (41).

Beenmergdepressie, misselijkheid en braken, gevoelige slijmvliezen en nefrotoxiciteit zijn bekende bijwerkingen die kunnen ontstaan door cytostatica gebruik. Cytostatica die veel vrije radicalen vormen, gaan meestal gepaard met sterke bijwerkingen (9).

Deze bijwerkingen kunnen leiden tot anorexie, malabsorptie van voedingsstoffen en verteringsstoornissen van voedingsstoffen en verhoogde voedingsstofbehoefte. Uit onderzoek blijkt dat onder invloed van chemotherapie een deficiëntie kan ontstaan van vitamine B1, B2, B6, niacine, foliumzuur, retinol, vitamine K en antioxidatieve vitaminen (8).

## **Radiotherapie**

Het doel van radiotherapie is om met behulp van ioniserende straling de kankercellen zodanig te beschadigen dat ze doodgaan. Straling gebruikt bij radiotherapie kan atomen ioniseren waarbij vrije radicalen ontstaan. De vrijgekomen radicalen kunnen het DNA in een cel zodanig beschadigen dat bij één van de volgende celdelingen de cel ten gronde gaat (proliferatieve celdood) of beschadigde cellen kunnen overgaan tot apoptose (geprogrammeerde celdood), waarbij de cel niet bij de celdeling sterft, maar relatief kort (één à twee dagen) na de bestraling (6,11). Omdat kankercellen over het algemeen sneller delen dan gezonde cellen vernietigt de bestraling meer kankercellen dan gezonde cellen. Hiervan wordt gebruik gemaakt door middel van fractionering. Dit houdt in dat de totale dosis ioniserende straling in kleinere dagelijkse doses opgesplitst wordt en verspreid over een aantal weken wordt toegediend.

### *Bijwerkingen*

De meeste bijwerkingen van radiotherapie zijn lokaal en worden onderverdeeld in acute en late effecten. De belangrijkste acute bijwerkingen zijn acute radiodermatitis en acute mucositis. Late lokale schade begint meestal 3-6 maanden na de bestraling zoals chronische radiodermatitis en chronische mucositis en onomkeerbare schade aan de speekselklieren.

De afgelopen decennia is het effect van bestraling flink verbeterd. Er zijn sterkere stralingsbronnen ontworpen en meer mogelijkheden om de straling nauwkeurig op de tumor te richten. 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 (12).

### **1.3. Theorieën over mogelijke interactie 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 antioxidanten

#### **Theorie 1: Antioxidanten verminderen het therapeutisch effect**

Vrije radicalen die ontstaan bij radiotherapie en een aantal cytostatica (anthracycline, alkylerende middelen en topo-isomeraseremmers) 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 (13) (14).

#### **Theorie 2: Antioxidanten versterken de therapie**

Volgens een andere theorie verbetert de werking van radiotherapie bij gebruik van hoge doseringen antioxidatieve vitaminesupplementen doordat antioxidanten niet alleen de vrije radicalen vangen, maar ook een positieve uitwerking op andere mechanismen hebben die de apoptose (geprogrammeerde celdood) stimuleren. Antioxidanten versterken volgens deze theorie de tumorafbraak en een vermindering van antioxidanten in de cel is daarom niet wenselijk. (12, 15)

Daarnaast is voor de celdodende werking van cytostatica een goed functionerende celcyclus noodzakelijk is, omdat cytostatica alleen tijdens specifieke fasen van de celcyclus werkzaam zijn. De vrije radicalen die door chemotherapie worden geproduceerd kunnen de stofwisseling en daarmee de celcyclus belemmeren. Volgens deze theorie stimuleert het gebruik van antioxidanten de celcyclus en daarmee de tumorbestrijdende werking van cytostatica. (7)

#### **Theorie 3: Antioxidanten verminderen de bijwerkingen**

Deze theorie gaat uit van een selectieve werking van antioxidanten. Ze zouden gezonde cellen beschermen tegen DNA-schade door vrije radicalen, maar de kankercellen niet (11).

Deze aanname hangt samen met het idee dat de vrije radicalen geen rol spelen bij de tumorbestrijding zelf, maar slechts een bijproduct zijn van de chemotherapie. Cytostatica beïnvloeden andere mechanismen dan de vrije radicalen. Als dit juist is, dan kunnen antioxidanten de schade die vrije radicalen veroorzaken bestrijden zonder het bedoelde effect van de chemotherapie te verstoren (7).

#### 1.4. Methodologie literatuuronderzoek

Om te toetsen of antioxidanten nuttig, noodzakelijk en/of risicovol zijn tijdens chemo- en/of radiotherapie, is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar eerder genoemde vraagstellingen (blz. 6).

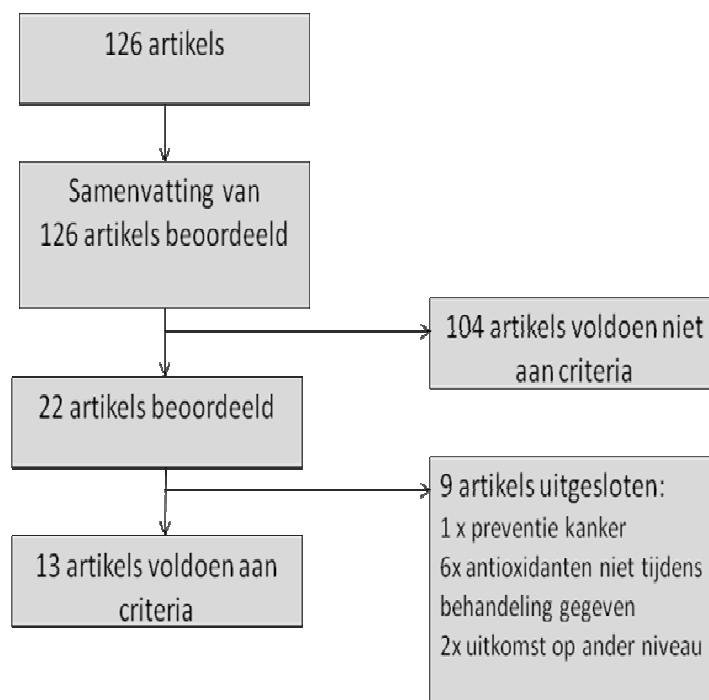
##### Zoekstrategie

In de databases Medline op Pubmed, [www.npi.nl](http://www.npi.nl), [www.guidline.gov](http://www.guidline.gov) [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net) en Cochrane Collaboration werd gezocht naar relevante wetenschappelijke artikelen. De gebruikte zoektermen zijn: ['Neoplasms'] in combinatie met [chemotherapy OR radiotherapy] in combinatie met ['beta carotene OR vitamin E OR vitamin A OR ascorbic acid OR selenium'].

Alleen humane onderzoeken bij volwassenen werden geïnccludeerd. Hierbij is de tijdsrestrictie 1 januari 2001 tot en met 31 januari 2006 aangehouden. Artikelen mochten zowel in het Nederlands als Engels gepubliceerd zijn.

##### Selectie van artikelen

Via de beschreven methode werden 126 klinische studies gevonden. Na screening van artikelen op abstract en titel bleven 22 artikelen over. Bij de screening werd nagegaan of de gevonden artikelen voldeden aan de eisen van het onderzoek: er moest sprake zijn van gebruik van bètacaroteen, vitamine E, vitamine A, vitamine C of selenium tijdens chemo- en/of radiotherapie. De overgebleven 22 artikelen zijn gescreend op inhoud. Negen artikelen vielen alsnog af omdat de inhoud ongeschikt was en niet bij de vraagstelling paste. Het betrof een artikel waarin antioxidanten gebruikt worden als preventie van kanker en artikelen waarin antioxidanten niet tijdens de behandeling werden gegeven of uitkomst op ander niveau gaven



Uiteindelijk zijn 13 relevante artikels geïnccludeerd, die tweemaal beoordeeld zijn aan de hand van de daarvoor geëigende CBO checklist (16). Nagenoeg alle artikelen scoorden matig op kwaliteit, validiteit, en veelal was de power te laag ofwel studies te klein om een effect van antioxidanten aan te kunnen tonen. Toch hebben we ervoor gekozen om deze artikelen op te nemen in ons rapport, omdat er geen onderzoeken met een hoger niveau van bewijskracht voor handen zijn.

## 1.5. Resultaten literatuuronderzoek nut en risico's

In dit deel van het rapport is getracht een antwoord te vinden op de vraag of extra inname van antioxidanten bij volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie, een gewenst (nut) of ongewenst (risico's) effect heeft op de toxiciteit, de respons op de behandeling, overlijdensrisico en/of kwaliteit van leven.

### 1.5.1. Gebruik antioxidanten tijdens chemotherapie

Via de beschreven methode werden 1 guideline, 1 systematische review en 4 randomized controlled trials (RCT) gevonden op het gebied van chemotherapie.

In de guideline van het American Institute for Cancer Research (AICR) concluderen Norman et al (17) dat slechts een beperkt aantal klinische studies beschikbaar zijn die bevestigen dat het gebruik van antioxidanten veilig of effectief is. In deze richtlijnen worden hoeveelheden antioxidanten (zowel één als gecombineerde antioxidanten) hoger dan de 'dietary reference intake' tijdens chemotherapie ontraden vanwege mogelijke negatieve effecten op de apoptose.

Specifieke aanbevelingen voor een bepaalde antioxidant blijven echter controversieel. Verder onderzoek is nodig om inzicht te krijgen in de klinische effecten van verschillende doses antioxidanten.

In een systematische review waarin 31 observationele studies en 21 interventie trials zijn geïncorporeerd, is het effect op vermindering van toxiciteit, verbetering van het therapieresultaat en veiligheid van het gebruik van antioxidanten tijdens chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie onderzocht (18).

De studies varieerden in studie-opzet, tijdstip van interventie/observatie, protocol, soort tumor en soort behandeling. Deze diversiteit is de reden dat er geen definitieve conclusie getrokken kan worden over effectiviteit én veiligheid. De auteurs geven aan dat meer onderzoek nodig is waarbij tumor en behandeling worden gespecificeerd, voordat concrete adviezen aan patiënten en hulpverleners kunnen worden gegeven.

#### RCT's :

De opzet en resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 1.

Elsendoorn et al (19) onderzocht bij 27 patiënten met verschillende tumoren of een combinatie van antioxidanten (vitamine C, E en selenium) de oto- en nefrotoxiciteit van Cisplatin (of combinaties met Cisplatin) verminderde. Er was geen significant verschil tussen gehoor en nierfunctie in interventie en controlegroep.

Een vergelijkbaar onderzoek werd door Weijl et al (20) opgezet (n=48). Er werd geen verschil gevonden in oto- en nefrotoxiciteit tussen de controle en interventiegroep. Resultaten zijn mogelijk negatief beïnvloed door een significant slechtere therapietrouw in de interventiegroep.

Sieja et al (21) onderzochten het effect van selenium suppletie bij vrouwen met ovariumcarcinoom die chemotherapie (Cisplatinum en Cyclofosfamide) ondergingen. Er werd een significante vermindering van haarverlies, flatulentie, abdominale pijn, slapheid, malaise en verminderde eetlust gerapporteerd in de interventiegroep. Auteurs schrijven het positieve resultaat toe aan de antioxidatieve werking van selenium.

In 2004 onderzocht Pathak et al (23) bij 136 patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom stadium IIIB/IV of een combinatie van antioxidanten (vitamine C,  $\beta$ -caroteen, vitamine E, selenium) het effect van chemotherapie (Paclitaxel en Carboplatin) vermindert door een beschermend effect op de kankercellen. Er werd geen significant verschil tussen respons en overleving gezien in beide groepen, maar wel een trend richting een betere overleving voor

patiënten die antioxidanten gebruiken (37% versus 33% in respons en 11 versus 9 maanden in overleving) in vergelijking met de controlegroep die alleen chemotherapie onderging.

Deze resultaten ondersteunen de theorie dat antioxidanten mogelijk de kankercellen beschermen tegen de gewenste schade door vrije radicalen die ontstaan bij chemotherapie.

Tabel 1: Evidencetabel RCT's nut en risico's gebruik antioxidanten bij chemotherapie

Auteur/jaar	N	Tumorsoort	Soort CT	Interventie	Controle groep	Effecten	Be-wijs
Elsendoorn 2001	27	<u>Divers:</u> Testis, blaas, sarcoom, hoofd-hals, cervix, maag	Cisplatin	<u>Orale toediening</u> – Vit C 1000 mg – Vit E 400 mg – Se 100 µg	Placebo	<u>Toxiciteit</u> Nefrotoxiciteit: geen effect Ototoxiciteit: geen effect Genotoxiciteit:geen effect	B
Weijl 2004	48	<u>Divers:</u> Testis, sarcoom, maagdarmca, blaas, hoofd-hals, melanoom	Cisplatin	<u>Orale toediening</u> – Vit C 1000 mg – Vit E 400 mg – Se 100 µg	Placebo	<u>Toxiciteit</u> Nefro/ototox*.: geen effect <u>Respons op behandeling:</u> Geen significant verschil	B
Sieja 2004	62	Ovariumca	Cyclofophos- famide + Cisplatin/ carboplatin	<u>Orale toediening</u> – Se 200 µg – β-caroteen 15 mg – Vit C 200 mg – Vit E 30 mg – Vit B2 4,5 mg	Placebo	<u>Toxiciteit*</u> Significant minder haarverlies, flatulentie, abdominale pijn, zwakheid, malaise, verlies eetlust	B
Pathak 2005	136	Advanced (IIIb/ IV) NSCLC	Paclitaxel + Carboplatin	<u>Orale toediening</u> – Vit C 6100 mg – β-caroteen 60 mg	Geen Placebo	<u>Toxiciteit</u> Geen verschil <u>Respons op behandeling:</u> Geen significant verschil*	B

\* zie opmerkingen gemaakt in de beschrijving van de onderzoeken hierboven

### Conclusie literatuuronderzoek nut en risico's van antioxidanten bij chemotherapie

- Nog nauwelijks goed gecontroleerd onderzoek beschikbaar; en resultaten zijn niet consistent.
- Over het algemeen geen significant gewenste vermindering gevonden van de toxiciteit van de therapie, al zijn er wel enkele indicaties in die richting.
- Er lijkt geen ongewenst effect te zijn op de respons op de therapie en/of overlijdensrisico.
- Effect op kwaliteit van leven is niet beschreven.

### 1.5.2. Gebruik antioxidanten tijdens radiotherapie

Via de beschreven methode werden 2 reviews en 3 RCT's t.a.v. radiotherapie en/of chemoradiatietherapie gevonden.

In een narrative review van Hofhuis (23) tonen 5 humane studies en een aantal dierstudies aan dat hoge doseringen antioxidanten DNA-schade in gezonde cellen zouden kunnen verkleinen. Dit zou de bijwerkingen van radiotherapie kunnen verminderen,  $\beta$ -caroteen is het meest onderzocht en lijkt veelbelovend.

Het effect van antioxidanten op tumorcellen is slechts in één studie onderzocht bij muizen. Een negatief effect is mogelijk, doordat antioxidanten tumorcellen kunnen beschermen tegen DNA-schade door straling. Hierdoor zou de effectiviteit van radiotherapie verminderd kunnen worden. In de discussie wordt benoemd dat er onvoldoende gegevens zijn om hoge doseringen aan of af te raden aan patiënten die radiotherapie ondergaan. Een multivitamine/mineralenpreparaat zou wel gebruikt kunnen worden om depletie van antioxidanten te voorkomen. Als patiënten hogere doseringen wensen te gebruiken wordt geadviseerd om dit met de behandelende radiotherapeut te bespreken.

In een systematic review van Ladas et al (18) zijn 31 observationele studies en 21 interventie trials bekeken op vermindering van de toxiciteit, verbetering van therapieresultaat en veiligheid van het gebruik van antioxidanten tijdens chemotherapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie. Vanwege de diversiteit in kwaliteit en opzet van de studies en de inconsistente resultaten kan geen conclusie worden getrokken wat betreft mogelijke risico's van suppletie met antioxidanten.

#### RCT's :

De opzet en resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 2.

De studie van Prasad (12) is opgenomen in de review van Hofhuis en wordt hier niet separaat besproken.

Bairati (24) onderzoekt in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerde trial bij 540 patiënten met stadium I of II hoofd/halstumor behandeld met radiotherapie het effect van vitamine E en  $\beta$ -caroteen op de prevalentie van tweede (primaire) tumoren. De interventiegroep kreeg een combinatie van vitamine E ( $\alpha$ -tocopherol) en  $\beta$ -caroteen, de controlegroep een placebo. Na 156 patiënten is suppletie van  $\beta$ -caroteen stopgezet nadat uit resultaten van een ander onderzoek bleek dat suppletie met  $\beta$ -caroteen geassocieerd is met een verhoogde incidentie van longkanker (25, 26). Om ethische redenen is het onderzoek voortgezet met een interventie van alleen vitamine E en placebo. Na analyse blijkt dat de patiënten die vitamine E suppletie hebben gehad tijdens deze periode van suppletie vaker een secundaire tumor kregen in vergelijking tot de placebogroep. Op het moment dat de suppletie gestopt werd, nam de frequentie van tumorrecidief of tweede primaire tumor juist af in vergelijking tot de placebogroep. Na acht jaar follow up was de overleving in beide onderzoeksgroepen gelijk. Vitamine E heeft in dit studieverband een nadelig effect op het ontstaan van een tweede primaire tumor en op de kankervrije overleving.

Mirsiloglu et al (27) evalueert het effect van vitamine E en pentoxifyline (medicatie waardoor bloed makkelijker door bloedvaten stroomt) op de overleving van 66 patiënten met stadium IIB niet-kleincellig longcarcinoom. Na 2 jaar waren nog 18 patiënten in leven. De 1 en 2-jaars overleving was significant hoger in de interventiegroep. Dit geldt ook voor de ziekte vrije overleving.

Tabel 2: Evidencetabel RCT's nut en risico's gebruik antioxidanten bij radiotherapie

Auteur/jaar	N	Tumorsoort	Soort RT	Interventie	Controle groep	Effecten	Bewijs klasse
Bairati 2005	540*	Hoofd/hals stadium I/II	RT	<u>Orale toediening</u> – Vit E 400 IU – β-caroteen 30 mg * (vanaf dag 1 RT tot 3 jaar erna)	Placebo	<u>Toxiciteit</u> =	B
Mirsiloglu 2006	66	Stage IIIB niet-kleincellig longcarcinoom	46 Gy externe RT op klieren en prim tumor + 14Gy op prim tumor	<u>Orale toediening</u> – Vit E 300 mg 2xdd tijdens RT – Vit E 300 mg icm pentoxifyline* tot 3 mnd na RT	Geen placebo	Over all survival op 1 en 2 jaar Significant verschil Interventiegroep: 55%-30% Controlegroep: 40%-14%	B

\* Zie opmerkingen in de tekst

### Conclusie literatuuronderzoek nut en risico's van antioxidanten bij radiotherapie

- Nog nauwelijks goed gecontroleerd onderzoek beschikbaar; en resultaten zijn niet consistent.
- Ten aanzien van toxiciteit zijn onvoldoende gegevens bekend, zodat hierover geen uitspraak kan worden gedaan.
- Het positief effect op overleving bij patiënten met niet-kleincellig longca stadium IIIB kan niet geheel worden toegeschreven aan het gebruik van vitamine E.
- 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 ontraden. Er is meer onderzoek nodig, met name RCT's, omdat deze conclusie niet kan worden geëxtrapoleerd naar andere tumorsoorten.
- Effect op kwaliteit van leven is in geen enkele studie onderzocht.



## 1.6. Resultaten literatuuronderzoek noodzaak

In dit deel van het rapport is getracht een antwoord te vinden op de vraag of volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verminderde inname of een verhoogde behoefte hebben aan antioxidanten (respectievelijk < of > dan 100% van de ADH).

### 1.6.1. Inname van antioxidanten bij gezonde volwassenen

Voordat gekeken wordt naar de inname van antioxidanten tijdens antitumorbehandelingen, moet eerst helder zijn wat een adequaat niveau van inname aan antioxidanten is onder normale omstandigheden.

In december 2006 bracht de Gezondheidsraad het advies Richtlijnen goede voeding (RGV) 2006 (28) uit. In de RGV staat omschreven aan welke voedingskundige eisen een voeding moet voldoen die adequate hoeveelheden voedingsstoffen levert, gericht op preventie van de voedingsgerelateerde welvaartsziekten. De RGV zijn geformuleerd in termen van voedingsstoffen (behalve de aanbevelingen voor groente, fruit en vis).

Aan de hand van de RGV heeft het Voedingscentrum in 2009 referentievoedingen vastgesteld (29).

Onder referentievoedingen wordt verstaan: hoeveelheden basisvoedingsmiddelen voor verschillende bevolkingsgroepen gedifferentieerd naar leeftijd en geslacht en die voldoen aan de RGV en de voedingsnormen. Voor alle leeftijd/geslachtsgroepen waarvoor de Gezondheidsraad voedingsnormen heeft opgesteld, zijn referentievoedingen berekend.

Een referentievoeding is te beschouwen als een voorbeeldvoeding voor een gemiddeld individu uit een bepaalde leeftijd/geslachtsgroep en geeft geen informatie over de spreiding binnen de groep. Ook betreft een referentie-voeding geen volledige dagvoeding, omdat geen rekening wordt gehouden met de bijdrage aan de voedingsstoffeninname uit de niet-basisvoedingsmiddelen. Bij het opstellen van de referentievoedingen is de ADH de streefwaarde.

Een referentievoeding realiseert de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) voor de mineralen calcium, fosfor, magnesium en koper en de vitamines E, B1, B2, B6, B12 en C. Dit geldt echter niet voor ijzer, zink, selenium, foliumzuur, vitamine A en vitamine D. Voor deze voedingsstoffen ligt de berekende hoeveelheid voor alle of voor een deel van de leeftijd/geslachtsgroepen onder de ADH.

Echter, het niet realiseren van de ADH voor bepaalde voedingsstoffen hoeft niet noodzakelijkerwijs een probleem op te leveren.

Ook op individueel niveau geldt dat een gebruikelijke inname op het niveau van de ADH een streefwaarde is, maar dat een lagere inname niet per sé betekent dat er sprake is van een dreigend tekort. De kans daarop neemt toe naarmate de gebruikelijke inname verder onder de ADH komt, en zeker wanneer die onder het niveau van de gemiddelde behoefte uitkomt.

Risicogroepen op een tekort zijn ouderen, rokers, patiënten met bepaald medicatiegebruik (antibiotica, laxeremiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers, diuretica) en mensen een eenzijdig voedingspatroon.

### 1.6.2. Inname van antioxidanten bij chemo- en/of radiotherapie

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 50-60% van de patiënten sprake van relevant gewichtsverlies (30).

Verslechtering van de voedingstoestand kan ontstaan door:

1. Verminderde inname van voeding ten gevolge van:
  - a. Plaats van de tumor
    - Mond, slik- of passageklachten (stoornissen in kauwen/slikken of stoornissen in het transport van voedsel)
    - Maagdarmklachten (stoornissen in de werking van maag en darm of stoornissen in de anatomische eigenschappen van maag en darm)
    - Pijn en benauwdheid
  - b. Bijwerkingen van behandelingen
    - Mucositis, stomatitis
    - Anorexie, aversie, reuk- en smaakstoornissen
    - Maagdarmproblemen (vertraagde maagontleding, obstipatie, diarree)
    - Misselijkheid, braken
    - Ontregeling van de (voedings)dag; de patiënt kan of mag niet eten
  - c. Psychosociale klachten
    - Angst, depressie
    - Verstoord dagnachtritme
    - Hulpbehoevendheid bij eten
2. Metabole ontregeling door stoffen die de tumor produceert, kankercachexie
  - a. Progressief gewichtsverlies
  - b. Anorexie, aversie, reuk- en smaakstoornissen
  - c. Ernstige vermoeidheid, verminderde spiersterkte, verminderd uithoudingsvermogen

### Invloed chemotherapie

Cytostatica werken niet exclusief op tumorcellen, maar hebben ook invloed op gewone cellen en gezond weefsel. Vooral sneldelende cellen zoals mucosa (slijmvliezen) worden door bijwerkingen getroffen. De bijwerkingen zijn sterk afhankelijk van het soort en de hoeveelheid cytostatica, maar cytostatica die veel vrije radicalen vormen, gaan meestal gepaard met sterke bijwerkingen (waaronder anthracycline, alkylerende middelen en topo-isomerase-remmers). Hierbij moet worden opgemerkt dat ieder individu weer anders reageert op de gegeven dosis (5).

Bij gebruik van Bleomycine, Cisplatine, Cyclofosfamide, Melfalan en Topotecan komen bijwerkingen met negatieve gevolgen voor de inname en/of opname van antioxidanten veelvuldig voor (31). Deze bijwerkingen zijn;

- Darmproblemen - diarree en/of verstopping
- Koorts op dag van toediening
- Misselijkheid en braken
- Pijnlijke mond en lippen
- Nierfunctiestoornis
- Smaak (verandering of vermindering)
- Vermoeidheid

## **Invloed radiotherapie**

Ioniserende straling heeft op korte termijn niet alleen invloed op tumorcellen, maar ook op gezonde cellen in het bestraalde gebied. Vooral als sneldelende gezonde cellen - zoals de slijmvliezen - worden meebestraald, kunnen patiënten last krijgen van bijwerkingen. Gezonde cellen herstellen zich meestal na enige tijd, zodat de bijwerkingen weer verdwijnen. De bijwerkingen zijn afhankelijk van de plaats in het lichaam die wordt bestraald, dosis per bestraling, totale hoeveelheid straling, behandeluur en andere behandelingen.

Bijwerkingen die invloed hebben op de inname van voedingsmiddelen en daarmee de inname en/of opname van antioxidanten zijn (32):

- Vermoeidheid; het herstel van gezond weefsel dat is bestraald en het opruimen van dode kankercellen kost het lichaam veel extra energie
- Droge mond
- Verminderde smaak en geur
- Tekort aan speeksel in de mond met kans op een pijnlijke ontsteking in de mond
- Hinderlijke en taaie slijmvorming
- Slikproblemen als een deel van de keel of de slokdarm in het bestraalde gebied ligt
- Pijnlijke en rauwe mond en tong aan het eind van de bestralingen
- Misselijkheid bij bestraling van de maag of bovenbuik
- Darmkrampen en frequente ontlasting en/of waterdunne diarree bij darmbestraling

Het is zeer aannemelijk dat een adequate inname van voedingsstoffen waaronder antioxidanten via normale voedingsmiddelen niet haalbaar is als gevolg van klachten door de plaats van de tumor, bijwerkingen van de behandelingen, psychosociale klachten en metabole ontregeling.

Bovenstaande wordt bevestigd in de guideline van het AICR van Norman et al (17): Door klachten tijdens chemo- en radiotherapie zoals misselijkheid, braken, diarree en verminderde eetlust ontstaat een lagere inname van aanbevolen hoeveelheden voedingsmiddelen en daarmee gewichtsverlies. Zij adviseren patiënten om alleen in overleg met de behandelend arts een voedingssupplement te gebruiken omdat suppletie mogelijk het effect van de behandeling kan beïnvloeden.

Een dagelijks multivitaminesupplement met maximaal 100% ADH kan volgens deze auteurs veilig gebruikt worden als onderdeel van een gezonde voeding.

Ladas et al (18) concludeert dat goed opgezette trials met voldoende power of observationale studies met patiënten met een specifieke diagnose en een specifieke behandeling nodig zijn om patiënten en hulpverleners handvatten te geven ter vermindering van hun bezorgdheid rondom de daling van antioxidanten in het lichaamweefsel.

Ook Hofhuis et al (23) stelt dat radiotherapie resulteert in een verhoogde vorming van vrije radicalen en depletie van antioxidanten in het lichaamweefsel. Om depletie van antioxidanten in het lichaamweefsel als gevolg van radiotherapie te voorkomen, kan een multivitaminepreparaat dat voldoet aan de aanbevolen hoeveelheid worden aangeraden aan patiënten die radiotherapie ondergaan.

### **1.6.3. Behoeftte aan antioxidanten bij chemo- en/of radiotherapie**

In de landelijke richtlijn 'algemene voedings- en dieetbehandeling' van Oncoline (30) wordt tijdens intensieve chemo- en/of radiotherapie gestreefd naar het handhaven van de voedingstoestand door het adviseren van een eiwit-/energieverrijkt dieet.

Uitgangspunt hierbij is het streven naar een adequaat niveau van inname van vitamines, mineralen en sporelementen, afhankelijk van verliezen en/of verhoogde behoefte.

De informatie in paragraaf 1.6.2. bevestigt dat patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan een verlaagde inname en verminderde opname hebben aan antioxidanten. Dit

zou impliceren dat patiënten een verhoogde behoefte (> 100% ADH) hebben aan antioxidanten, om verminderde inname en verliezen te compenseren. Daarnaast laten diverse studies (9, 12, 18, 20, 23, 33, 34, 35) zien dat tijdens chemo- en/of radiotherapie lagere serumwaarden van antioxidanten voorkomen. Deze lage serumwaarden zijn niet beslist noodzakelijk een gevolg van een verlaagde voedingsinname, maar kunnen ook gevolg zijn van metabole veranderingen. Hierdoor is het ook onduidelijk of suppletie van anti-oxidanten tot een normalisatie van serumwaarden zal leiden.

### **Conclusie literatuuronderzoek noodzaak van antioxidanten bij chemo en/of radiotherapie**

- Het is zeer aannemelijk dat volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verminderde inname van voedingsstoffen, waaronder antioxidanten, hebben als gevolg van klachten door de plaats van de tumor, bijwerkingen van de behandelingen, psychosociale klachten en metabole ontregeling (kanker-cachexie).
- Diverse studies bevestigen het voorkomen van een lagere serumwaarde van antioxidanten tijdens de chemo- en/of radiotherapie.
- Risicogroepen op een tekort zijn ouderen, rokers, patiënten met bepaald medicatiegebruik (antibiotica, laxemiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers, diuretica) en mensen een eenzijdig voedingspatroon.

### **1.7. Discussie literatuuronderzoek**

#### Voorlopig LWDO standpunt naar aanleiding van literatuuronderzoek

De beschikbare literatuur bij chemotherapie geeft geen bewijs voor de veronderstelling dat antioxidanten de werking van cytostatica (die werken via de vorming van vrije radicalen) negatief beïnvloeden. Over het algemeen wordt geen significant gewenste vermindering gevonden van de toxiciteit en de bijwerkingen van de therapie, al zijn er wel enkele indicaties in die richting.

De beschikbare literatuur bij radiotherapie suggereert dat het gebruik van antioxidanten bij diverse soorten kanker de effectiviteit niet nadelig beïnvloedt. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om uitspraken te doen over vermindering van de toxiciteit en de bijwerkingen van de therapie. Een uitzondering betreft de studie van Bairati (24), die een statistisch significant verminderde overleving na 52 maanden, en meer recidief vindt in de interventiegroep die gesuppleerd werd met vitamine E (na 8 jaar was overleving in beide groepen gelijk). Er zijn relatief weinig goed opgezette studies beschikbaar zoals deze van Bairati (n= 540, placebogecontroleerd, normale hoeveelheid vitamine E).

De zeggingskracht van de gelezen literatuur is echter beperkt als gevolg van de over het algemeen matige kwaliteit van de studies (niet dubbelblind en/of placebogecontroleerd, power te laag). Daarnaast is het totaal aan bewijs zeer wisselend doordat studies variëren in studieopzet, tijdstip van interventie/observatie, protocol, soort tumor en behandeling, dosering en type supplement.

Over de veiligheid van suppletie met antioxidanten kunnen nog geen duidelijke uitspraken worden gedaan. Meer studies zijn nodig, met name goed opgezette RCT's met voldoende power. Het gebruik van hoge dosis antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie dient vermeden te worden totdat duidelijk bewijs beschikbaar is dat de voordelen boven de mogelijke risico's uitstijgen.

#### Kanttekeningen bij de gebruikte methode van literatuuronderzoek

Om antwoord te krijgen op de gestelde onderzoeksvragen (blz. 6) is gezocht naar artikelen met een relatief hoog niveau van bewijskracht, zoals guidelines, systematic reviews en

RCT's. De gevonden artikelen scoorden matig op kwaliteit, validiteit, en de studies waren te klein om een significant effect van antioxidanten aan te kunnen tonen. Ondanks dat hebben we ervoor gekozen om deze artikelen op te nemen in ons rapport, omdat er geen onderzoeken met een hoger niveau van bewijskracht voor handen zijn. Uit de praktijk blijkt dat hierover wel vragen leven, zowel bij patiënten als bij hulpverleners; zie blz. 5.

De meeste onderzoeken zijn ingezet om te achterhalen of antioxidanten een positieve bijdrage kunnen leveren aan herstel, vermindering van bijwerkingen en/of verbetering van overleving. Sommige studies beschreven onverwachte negatieve neveneffecten. Het valt niet uit te sluiten dat nog andere schadelijke effecten of mogelijk gunstige effecten naar voren zouden zijn gekomen indien we cohort en patiënt/controle onderzoeken hadden meegenomen in ons literatuuronderzoek. Overigens zijn laatstgenoemde onderzoeken wel meegenomen in de door ons beoordeelde reviews.

Ons literatuuronderzoek is beperkt tot humane studies in de periode van 2001 t/m 2006. Omdat de beschreven systematische reviews en guidelines ook eerdere studies hebben meegenomen, gaan wij ervan uit dat onze conclusie niet anders zou luiden indien we ook studies van voor deze periode zouden hebben geïnccludeerd. Zoals beschreven in hoofdstuk 1.8. leidt een analyse van relevante studies die na 2006 zijn gepubliceerd niet tot wezenlijke andere conclusies.

### **1.8. Aanvullend literatuuronderzoek**

Sinds 2006 zijn een aantal artikelen verschenen over suppletie van antioxidanten. Daarom is aanvullend onderzoek gedaan in dezelfde databases en uitgaande van dezelfde zoektermen, over de periode tot eind september 2009.

#### Reviews 2006-2009

In twee systematische reviews van Block (9, 39) zijn respectievelijk 19 RCT's met uitkomsten op het gebied van overleving en/of effectiviteit van chemotherapie geïnccludeerd en 33 RCT's met uitkomsten op het gebied van toxiciteit (bijwerkingen). Gezien de grote diversiteit in studies (soort kanker en behandelingsprotocollen) is geen meta-analyse uitgevoerd. Block bevestigt het beeld dat er slechts weinig kwalitatief goede studies zijn gedaan (< 1/3 van de studies zijn dubbelblind, placebo-gecontroleerd) en dat de meeste studies onvoldoende power hebben en een grote diversiteit vertonen in soorten kanker en behandeling. Ook Block concludeert dat er geen bewijs is gevonden voor de veronderstelling dat antioxidanten de werking van cytostatica en/of overleving negatief beïnvloeden. De meeste studies die geïnccludeerd zijn suggereren dat antioxidanten mogelijk de toxische bijwerkingen van chemotherapie verlagen zoals neurotoxiciteit, stomatitis/mucositis, asthenie en gewichtsverlies. Dit effect is afhankelijk van de soort kanker, de gebruikte cytostatica, de doseringen en type supplementen. Het voorlopige standpunt van de LWDO wordt dus ondersteund door de bevindingen van Block. Om steviger uitspraken te kunnen doen is verder klinisch onderzoek van groot belang.

Een ander review van Moss (38) komt tot de conclusie dat het gebruik van antioxidanten tijdens de behandeling omstreden blijft. Binnen de professie bestaan op dit gebied grote verschillen van opvatting. Sommige oncologen hebben een 'laissez-fairre' houding, terwijl anderen juist alarm slaan. Veel oncologen verwachten dat antioxidanten het therapeutisch effect van de behandeling teniet doen door een negatieve invloed op de vrije radicalen die ontstaan tijdens chemo- en/of radiotherapie. Volgens Moss ligt de nadruk bij onderzoeken teveel op de interactie van antioxidanten met chemotherapie, en is er te weinig aandacht voor mogelijke effecten bij radiotherapie. Op basis van diverse onderzoeken bij radiotherapie concludeert Moss dat met een paar uitzonderingen (Bairati, 24), de meeste studies suggereren dat het gebruik van antioxidanten de effectiviteit van radiotherapie bij diverse

soorten kanker niet nadelig beïnvloedt en wel een significante vermindering van bijwerkingen geeft.

In een recent overzichtsartikel concludeert Lawenda (40) dat het geven van antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie moet worden vermeden totdat de veiligheid is aangetoond. Suppletie van antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie zou moeten worden ontmoedigd, vanwege de mogelijke bescherming van de tumor en verminderde overleving. De auteur komt tot deze conclusie op basis van 9 RCT's bij radiotherapie, waarvan 3 met 'dietary-antioxidanten' en 16 RCT's bij chemotherapie, waarvan 5 met 'dietary-antioxidanten'. Lawenda geeft aan dat beperkte data en theoretische modellen suggereren dat hoge doseringen antioxidanten mogelijk een verbetering geven van de effectiviteit van chemotherapie en/of vermindering van toxiciteit. Het totaal aan bewijs is echter zeer wisselend, wat serieuze bedenkingen geeft ten aanzien van de veiligheid.

Twee in dezelfde periode verschenen artikelen van Simone (36, 37) schetsen een rooskleuriger beeld. In zijn review worden resultaten van 280 *in vivo* en *in vitro studies*, waaronder 50 klinische studies (36 observationele en 14 RCT's) beschreven.

Simone concludeert dat:

- vitamine A,  $\beta$ -caroteen en E geen negatief effect geeft op de respons van de behandeling.
- de effectiviteit van de behandeling kan verbeteren door het verminderen van de bijwerkingen en de beschermende werking van antioxidanten op de normale cel.
- de overleving verbetert.
- antioxidanten en andere voedingssupplementen veilig zijn en de zorg van patiënten met kanker kunnen verbeteren.

Een observationele studieopzet is echter beperkt door bias. Daarnaast zijn de studies veelal klein en mogelijk under powered. De 6 overblijvende RCT's hebben minimaal 50 patiënten geïnccludeerd, maar slechts één daarvan testte een antioxidant (glutathion).

Het eerder geformuleerde voorlopige standpunt van de LWDO wordt bevestigd door deze recente reviews, met uitzondering van Simone, die op onduidelijke gronden tot een rooskleuriger conclusie komt. De LWDO ziet dan ook geen aanleiding om het voorlopige standpunt te wijzigen.

## Literatuurlijst

1. Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev* 1997;23:209-40.
2. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004;3:333-41.
3. Clemens MR, Ladner C, Ehninger G, Einsele H, Renn W, Buhler E, et al. Plasma vitamin E and beta-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding. *Am J Clin Nutr* 1990;51:216-219.
4. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Altern Med Rev* 1999;4:304-29.
5. Klaren AD, Meer CA van der. *Oncologie: Handboek voor verpleegkundigen en andere hulpverleners*. 1e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.
6. Velde CJH van de, Bosmann FT, Wagener DJT. *Oncologie*. 6e herziene dr. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2001.
7. Conklin KA. Chemotherapy-Associated oxidative stress: Impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther* 2004;3:294-300.
8. Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K. *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe: Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen*. Thieme Verlag, Stuttgart 2002.

9. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaa C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:407-18.
10. Schweizerische Studiengruppe Für komplementäre und alternative Methoden bei Krebs. Vitamine und Ernährung bei Krebserkrankungen. *Krebsliga Schweiz* 2005; Dokumentation Nr. 05/05.
11. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie Für MTA-R*. Urban & Schwarzenberg, 1998;3. Auflage
12. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Pros en cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2002;28:79-91.
13. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *Cancer J Clins* 2005;55:319-21.
14. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 1999;13:1003-12.
15. Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radioation therapy and chemotherapy. *J Nutr* 2004;134:3182-3.
16. CBO Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. EBRO Handleiding richtlijnen. [www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding](http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding) (6 maart 2010)
17. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer, a Global Perspective*. Washington D.C. AICR 2007.
18. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a Systematic review. *Clin Oncol* 2004;22:517-28.
19. Elsendoorn TJ, Weijl NI, Mithoe S, Zwinderman AH, Dam F van, Zwart FA de, et al. Chemotherapy-induced chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of cancer patients supplemented with antioxidants or placebo. *Mutat Res* 2001;15;498(1-2):145-58.
20. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2004;40:1713-23.
21. Sieja K, Talerczyk M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004 ;93:320-7.
22. 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.
23. Hofhuis A, Zuur AL, Panis CJG, Weijl PJM, Kruizinga HM. Antioxidanten bij radiotherapie. *Ned Tijdschr Dietisten* 2004; 59:86-91
24. 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.
25. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of bèta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
26. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
27. Misirlioglu CH, Erkal H, Elgin Y, Ugur I, Altundag K. Effect of concomitant use of pentoxifylline and alpha-tocopherol with radiotherapy on the clinical outcome of patients with stage IIIB non-small cell lung cancer: a randomized prospective clinical trial. *Med Oncol* 2006;23:185-9.
28. Gezondheidsraad. *Richtlijnen goede voeding 2006*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/21. ISBN 90-5549-627-8
29. Voedingscentrum. *Richtlijnen voedselkeuze*. [www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/nieuws/richtlijnenvoedselkeuze.aspx](http://www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/nieuws/richtlijnenvoedselkeuze.aspx) (6 maart 2010)

30. Oncoline. Richtlijnen oncologische zorg. Landelijke richtlijn voeding en dieet: algemene voedings- en dieetbehandeling. [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) (6 maart 2010)
31. Cytostatica. Farmacotherapeutisch kompas. [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl) (6 maart 2010)
32. Brochure Radiotherapie. KWF/kankerbestrijding. Najaar 2007.
33. Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Mellone MC, Catalano G, et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:293-7.
34. Ananth N, Shetty BV, Vasudevan DM. Vitamin E levels during chemotherapy for ovarian carcinoma. *Natl Med J India*. 2003;16:231-2.
35. Yadav SP, Gera A, Singh I, Chanda R. Serum selenium levels in patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol*. 2002;31:216-9.
36. Simone CB 2nd, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 1. *Altern Ther Health Med* 2007;13:22-28
37. Simone CB 2nd, Simone NL, Simone V, Simone CB. Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, part 2. *Altern Ther Health Med* 2007;13:40-46.
38. Moss, RW. Do antioxidants interfere with radiation therapy for cancer? *Integr Cancer Ther* 2007;6:281-92.
39. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2008;123:1227-39.
40. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiotherapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.



## **Hoofdstuk 2: Inventarisatie voorschrijfgedrag hulpverleners**

### **2.1. Inleiding**

In Nederland zijn nauwelijks gegevens bekend over het voorschrijfgedrag van antioxidanten door hulpverleners (diëtisten, verpleegkundigen en artsen) aan patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaan.

Wordt supplementgebruik nagegaan? Worden supplementen geadviseerd? Door wie? Welke hoeveelheden? Wat zijn argumenten om wel of niet te suppleren? Zijn hulpverleners op de hoogte van mogelijke risico's, nut en/of noodzaak voor suppletie? Welke discipline wordt verantwoordelijk geacht voor het voorschrijven van antioxidanten? Antwoord op deze vragen is van belang zodat bij het formuleren van beleid op het gebied van antioxidantgebruik rekening gehouden kan worden met de gangbare praktijk.

Om meer inzicht te krijgen in eerder genoemde vragen heeft de LWDO in 2007 een inventarisatie gemaakt waarbij werd nagegaan (1):

1. Huidig voorschrijfgedrag
2. Motieven om suppletie wel of niet aan te bevelen
3. Meninge n m.b.t. taakverdeling en verantwoordelijkheden

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens de onderzoeksmethode, de resultaten en de conclusies beschreven van het praktijkonderzoek (zie vraagstelling 5 t/m 7 op blz. 6).

### **2.2. Methode**

Het voorschrijfgedrag, motivatie om suppletie aan/af te raden en meningen van hulpverleners wat betreft taken en verantwoordelijkheden zijn achterhaald door middel van een schriftelijke vragenlijst. De vragenlijst bevatte meerkeuze en open vragen. De open vragen ondersteunen en verdiepen de meerkeuze vragen antwoordmogelijkheden (zie bijlage 1).

De enquête is in maart 2007 door de voorzitters van werkgroepen diëtetiek van de Integrale Kankercentra's (IKC's) via e-mail aan alle diëtistleden gestuurd. Verdere verspreiding heeft via e-mail plaatsgevonden door middel van de sneeuwballmethode. Er was sprake van een landelijke respons van hulpverleners uit zowel eerste-, tweede-, als derdelijn.

N.a.v. een power berekening (zie bijlage 2) was het streven om 100 vragenlijsten retour te krijgen wat ook gelukt is. Er zijn uiteindelijk 97 enquêtes verwerkt, 3 respondenten stuurde de enquête leeg of erg onvolledig ingevuld terug. Enquêtes waarbij slechts één of twee antwoorden ontbraken zijn wel meegenomen in de analyse.

### **2.3. Resultaten**

De samenstelling van de onderzoekspopulatie bestaat uit 69 diëtisten, 21 verpleegkundigen en 7 artsen.

### 2.3.1. Meningen over navragen supplementgebruik

Tabel 1: Wordt het gebruik van vitaminen- en/of mineralensupplementen nagevraagd?  
Alle respondenten (diëtisten, verpleegkundigen, artsen) samen (n=91)

<b>Navragen supplementgebruik</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Altijd</b>	22	24
<b>Af en toe</b>	58	64
<b>Nooit</b>	11	12
<b>Totaal</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Als binnen de groepen gekeken wordt dan geeft 29% van de diëtisten aan 'altijd' supplementgebruik na te vragen en 68% 'af en toe'.

11% van de verpleegkundigen geeft aan 'altijd' supplementgebruik na te vragen en 44% 'af en toe'. Van de 7 artsen geven 5 artsen aan 'af en toe' supplementgebruik na te vragen.

Tabel 2: Meningen over de verantwoordelijkheid voor het navragen van het gebruik van vitaminen- en/of mineralensupplementen.  
Alle respondenten samen (n = 94)

<b>Discipline</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Arts</b>	11	12
<b>Diëtist</b>	24	26
<b>Verpleegkundige</b>	1	1
<b>Arts en diëtist</b>	37	39
<b>Arts en verpleegkundige</b>	3	3
<b>Diëtist en verpleegkundige</b>	1	1
<b>Alledrie</b>	17	18
<b>Totaal</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

Van de respondenten legt 39% de verantwoordelijkheid voor het navragen vooral bij de artsen én diëtisten samen. De voornaamste reden hiervoor is dat ze beiden kennis hebben, maar vanuit verschillende perspectieven naar het gebruik van supplementen kijken. Zo heeft "de diëtist de meeste kennis over voeding en de arts over mogelijke interacties met therapie". De redenen waarom diëtisten navraag zouden moeten doen die het meest genoemd zijn, zijn "beoordelen gebruikte voeding" en "zijn deskundige".

De reden waarom artsen verantwoordelijk zouden zijn voor het navragen van het gebruik van supplementen die het meest genoemd werd, is dat bij artsen "vragen naar medicatie in de anamnese zit".

Als de antwoorden uitgesplitst worden **per** discipline, blijkt er wel sprake te zijn van verschil van inzicht. De meeste verpleegkundigen zijn van mening dat artsen deze taak op zich horen te nemen. Drie van de zeven artsen vinden het echter de verantwoordelijkheid van de diëtisten. De meeste diëtisten vinden het een gezamenlijke verantwoordelijkheid van artsen én diëtisten. Als argumentatie wordt aangewend dat niet alle patiënten onder behandeling van een diëtist staan.

### 2.3.2. Verantwoordelijkheid en argumenten voor suppletieadviezen

Tabel 3: Meningen over de verantwoordelijkheid voor het adviseren van vitaminen- en/of mineralensupplementen.

Alle respondenten samen (n = 93)

<b>Discipline</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Arts</b>	12	13
<b>Diëtist</b>	45	48
<b>Verpleegkundige</b>	0	0
<b>Arts en Diëtist</b>	31	33
<b>Alledrie</b>	5	5
<b>Totaal</b>	<b>93</b>	<b>100</b>

Artsen én diëtisten zijn het erover eens dat de verantwoordelijkheid om antioxidanten voor te schrijven hoofdzakelijk ligt bij de diëtist.

De kennis van artsen over een “mogelijke interactie met therapie” is voor de ondervraagden de belangrijkste reden om aan hen de verantwoordelijkheid voor het adviseren van vitaminen- of mineralensupplementen toe te schrijven.

De voornaamste reden om de taak van het adviseren van vitaminen- en/of mineralensupplementen bij diëtisten neer te leggen, is dat hun taak de “beoordeling van voeding” is.

Van alle respondenten heeft 63% wel eens supplementen geadviseerd, waarvan 80% diëtist, 24% verpleegkundigen en 14% arts.

Bijna altijd (94%) is een multivitamine- en/of mineralenpreparaat geadviseerd, 96% houdt een maximum aan van 100% ADH. Uit de antwoorden op de vragenlijst was echter in veel gevallen niet op te maken of met het antwoord “tot maximaal 100% ADH” de dosering van het preparaat bedoeld is of de totale inname via de gebruikelijke voeding inclusief suppletie.

### 2.3.3. Redenen om suppletie te adviseren of om te stoppen

Tabel 4: Redenen voor het aanbevelen van vitaminen- en/of mineralensupplementen.

Alle respondenten samen (n = 79)

<b>Reden aanbeveling</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Onvolwaardige intake</b>	56	71
<b>Verhoogde behoefte door therapie</b>	7	9
<b>Wens van de patiënt</b>	6	8
<b>Verbetering voedingstoestand</b>	3	4
<b>Preventief t.a.v. bijwerkingen, weerstand verhogen</b>	3	4
<b>Maakt geen gebruik van drinkvoeding</b>	2	2
<b>Gebruik van antibiotica/morfine</b>	1	1
<b>Geen palliatieve/terminale fase</b>	1	1
<b>Totaal</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

Een “onvolwaardige voeding” was voor 71% van de respondenten de reden om supplementen aan te bevelen. Een “onvolwaardige voeding” is ook de belangrijkste reden voor de diëtisten om patiënten te adviseren het gebruik van supplementen te continueren tijdens de therapie. ‘Wens patiënt’ wordt met name door artsen en verpleegkundigen genoemd als reden.

Tabel 5: Redenen om vitaminen- en/of mineralensupplementen **niet** aan te bevelen. Alle respondenten samen (n = 87). Meerdere antwoorden mogelijk.

Redenen niet aanbevelen	N	%
Volwaardige voeding	28	23
Gebruik/voorkeur drinkvoeding	20	16
Onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing	9	7
Te hoog gedoseerde preparaten	9	7
Geen kennis	9	7
Te hoge doseringen icm chemotherapie/interactie	7	6
Niet nodig/zinvol	6	5
Adviseren is geen taak	6	5
Verbetering in basisvoeding mogelijk	6	5
Palliatieve/terminale fase	5	4
Onvolwaardige voeding slechts enkele dagen/weken	4	3
Niet altijd prioriteit	4	3
Patiënt wil geen supplementen gebruiken	3	3
Goede voedingstoestand	2	2
Irreële verwachtingen patiënt	2	2
Inname is belasting voor patiënt	2	2
<b>Totaal</b>	<b>122</b>	<b>100</b>

De belangrijkste reden om geen supplementen te adviseren is voor 23% de inname van een “volwaardige voeding” gevolgd door “het gebruik/de voorkeur voor gebruik van drinkvoeding” (16%). De artsen noemen “onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing” als de belangrijkste reden.

Van alle ondervraagden geven 58 respondenten aan (waarvan 50 diëtisten) dat er omstandigheden zijn waarin de patiënt gevraagd wordt het gebruik van supplementen te stoppen. In tabel 6 staat een overzicht van situaties weergegeven.

Tabel 6: Redenen/situaties waarin geadviseerd wordt om vitaminen- en/of mineralen-supplementen te stoppen. Alle respondenten samen (n = 55). Meerdere antwoorden mogelijk.

Situaties stoppen	N	%
Indien ADH overschreden	32	42
Start met drink-/sondevoeding	8	10
Volwaardige voeding	7	9
Niet nodig	6	8
Overmatige inname door gebruik diverse preparaten	6	8
Interactie met therapie	5	7
Tijdens chemotherapie	3	4
Gebruik van losse vitaminen/mineralen	2	3
Indien schadelijk/toxiciteit	2	3
Palliatieve/terminale fase	2	3
Als bijwerkingen chemotherapie versterkt worden	1	1
Cisplatine en vitamine C	1	1
Geen effecten van te verwachten	1	1
<b>Totaal</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

De meest genoemde situatie is “overschrijden van de ADH” (42%), met achterliggende reden:

- 28% kans op overdosering
- 16% kan schadelijk zijn
- 13% niet ten koste van effectiviteit behandeling
- 13% onvoldoende bekend over mogelijke effecten

#### **2.4. Conclusie**

Conclusies die getrokken kunnen worden n.a.v. dit kwalitatieve onderzoek zijn:

- Er bestaat een discrepantie tussen wat artsen en diëtisten wenselijk vinden en de praktijk: slechts 24% vraagt altijd supplementgebruik na tijdens de anamnese, waarvan 1 van de 7 bevroegde artsen en 19 van de 66 bevroegde diëtisten.
- Het is een gezamenlijke taak van arts én diëtist om navraag te doen naar supplementgebruik, omdat niet alle patiënten begeleidt worden door een diëtist. Daarnaast wordt vanuit verschillende perspectieven naar het gebruik van supplementen gekeken. De diëtist heeft de meeste kennis over voeding en de arts over mogelijke interacties met therapie.
- Het is de taak van de diëtist om adviezen te geven t.a.v. supplementgebruik bij een onvolwaardige voeding, omdat de diëtist de deskundige is voor het beoordelen van de voeding.
- Het gebruik van een onvolwaardige voeding is in de eerste plaats reden om het gebruik van supplementen te starten.
- Een multivitamine/mineralenpreparaat met maximaal 100% ADH wordt in bijna alle gevallen geadviseerd en als veilig gezien.
- Het stoppen van het gebruik van supplementen wordt geadviseerd bij het overschrijden van de ADH, het starten met drink- en/of sondevoeding en het gebruiken van een volwaardige voeding.

#### **2.5. Discussie**

De zeggingskracht van de resultaten wordt beperkt door de ongelijke verdeling van de drie disciplines (arts, diëtist en verpleegkundige) binnen de onderzoekspopulatie. Een gelijke verdeling over deze groepen bleek echter niet realiseerbaar.

Als gevolg van deze selecte steekproef en de geringe respons door artsen en verpleegkundigen mogen de resultaten van de enquête niet worden gegeneraliseerd naar andere hulpverleners binnen de oncologie en kan een verschil tussen de drie respondentgroepen niet worden gerealiseerd. Niettemin geven de resultaten toch een indicatie van de verschillende opvattingen in de beroepspraktijk.

Aansluitend aan dit onderzoek zijn expertinterviews (zie hoofdstuk 3) gehouden, om de mening van artsen over dit onderwerp duidelijker in beeld te brengen.

#### **Literatuurlijst**

1. Afstudeerscriptie: Relevantie van antioxidanten bij de behandeling met chemo- en/of radiotherapie. Sina Hüneburg en Liane Ziska. Juni 2007

## **Hoofdstuk 3: Meningen van artsen**

### **3.1. Inleiding**

Aan de hand van de resultaten van het literatuuronderzoek heeft de LWDO een voorlopig standpunt geformuleerd ten aanzien van een verantwoorde toepassing van antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie; zie hoofdstuk 1.7

De gegevens verzameld bij het kwalitatieve onderzoek naar het voorschrijfgedrag van hulpverleners zoals beschreven in hoofdstuk 2 geeft een beeld van de huidige praktijk en levert voldoende input voor het beschrijven van de verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen artsen en diëtisten.

Dit hoofdstuk beschrijft de toetsing van het voorlopige LWDO standpunt bij artsen door middel van 'focused'-expertinterviews.

### **3.2. Methode**

Er is gekozen voor de interviewmethode omdat deze geschikt is om opvattingen en ervaringen van deskundigen vanuit verschillende perspectieven te inventariseren. Tevens is het mogelijk om een nadere toelichting te vragen en is de kans op onbeantwoorde vragen gering (1). Dit onderzoek betrof zogenoemde 'focused'-interviews, een speciale vorm van interviewen waarbij de experts voor de ondervraging op verzoek bepaalde kennis hebben opgedaan. Men werd gevraagd om vooraf twee reviews te lezen, betreffende antioxidanten tijdens chemotherapie en tijdens radiotherapie (2,3).

De onderwerpen die zijn nagevraagd volgens deze methode hebben betrekking op drie gebieden; kennis, ervaring en mening.

Het interview is gedeeltelijk gestructureerd om gerichte vragen te kunnen formuleren, maar de specialist heeft de vrijheid en ruimte om de vragen in eigen woorden te beantwoorden, waardoor diepgaande en genuanceerde antwoorden mogelijk zijn.

De 16 specialisten zijn benaderd door de LWDO-leden en zijn afkomstig uit de eigen instelling. De LWDO-leden hebben het interview op eigen locatie afgenomen.

Er is gebruik gemaakt van een interviewschema zodat de vragen, ondanks verschillende interviewers, zoveel mogelijk op uniforme wijze gesteld worden (zie voor het interviewschema bijlage 3). Daarnaast hebben alle interviewers een instructiebrief met aandachtspunten voor het interview ontvangen. Aan het eind van het interview is het standpunt van de specialist overzichtelijk samengevat en vergeleken met het standpunt van de LWDO om overeenkomsten en verschillen duidelijk te maken. Bij een verschil is geïnformeerd of de specialist aanpassing van het standpunt van de LWDO noodzakelijk vindt. Het verloop van het interview is met behulp van aantekeningen vastgelegd. Na afloop is door de interviewer een samenvatting van het gesprek geformuleerd, die naar de leden van de projectgroep is opgestuurd.

De interviews zijn in het voorjaar 2008 afgenomen.

### **3.3. Resultaten**

In totaal zijn 16 specialisten geïnterviewd, waarvan 10 radiotherapeuten, 3 longartsen, 1 nucleair geneeskundige, 1 hematoloog en 1 internist/oncoloog.

De specialisten waren afkomstig uit 7 universitaire medische centra, 2 categorale ziekenhuizen, 1 topklinisch ziekenhuis en 1 specialistisch ziekenhuis gericht op radiotherapie en nucleaire geneeskunde.

Radiotherapeuten waren unaniem in hun reactie op de vraag: '*Geloof u op theoretische gronden dat antioxidanten een effect hebben op de chemo- en/of radiotherapie?*', zij antwoordden volmondig met 'ja'. Longartsen deelden deze mening niet. Bij de overige artsen waren de meningen verdeeld (3x ja, 2x nee).

Geïnterviewde radiotherapeuten waren ervan overtuigd dat antioxidanten de vorming van vrije zuurstofradicalen tegengaan en zo DNA-schade kunnen beperken. Dit is een ongewenst effect bij radiotherapie, omdat via vrije zuurstofradicalen DNA-schade ontstaat, het effect dat ten grondslag ligt aan een radiotherapeutische behandeling (zie ook eerder genoemde theorieën in hoofdstuk 1). Suppletie met antioxidanten zou kans op verslechtering van de therapierespons kunnen geven (omdat minder tumorcellen beschadigen), maar tevens minder bijwerkingen (omdat minder gezonde cellen beschadigen). Het effect van de behandeling prevaleert echter boven het verminderen van de bijwerkingen. Als aanvulling werd genoemd dat het niet duidelijk is of het theoretische effect van radiotherapie ook daadwerkelijk in de praktijk optreedt. Er zijn onvoldoende goede onderzoeken hiernaar uitgevoerd.

Longartsen vermeldden dat er te weinig informatie is over dit onderwerp. De studies die hebben plaatsgevonden zijn beperkt en met onvoldoende power. Daarnaast is met name als gekeken naar effect van antioxidanten op toxiciteit (bijwerkingen).

Overige specialisten noemen dat men huiverig is voor het geven van een hoge dosis  $\beta$ -caroteen gezien de stimulering van tumorgroei die in sommige studies is gevonden (4,5). Daarnaast kan het gebruik van antioxidanten de werking van chemotherapie mogelijk ongunstig beïnvloeden wegens de vorming van pro-oxidanten. Bij oesophaguscarcinoom-patiënten in China werd een gunstig effect van Seleniumsuppletie gezien, waarbij moet worden aangetekend dat de inname van Selenium via de voeding beduidend laag was.

De tweede vraag inventariseert '*Of artsen wel eens antioxidanten adviseren aan hun patiënten*'. Het merendeel van de specialisten (13) doet dit niet, 1 oncoloog en 2 radiotherapeuten doen dit wel.

De oncoloog schrijft een multivitaminepreparaat en/of specifiek vitamine/mineraal voor en noemt als reden om tekorten aan te vullen indien een resorptiestoornis bestaat. Hierbij wordt uitgegaan van van 100% ADH, maar bij bepaalde ziektebeelden zoals pancreascarcinoom of na een maagbypass werden ook hogere doseringen voorgeschreven.

Eén radiotherapeut adviseert suppletie van een multivitaminen/mineralenpreparaat met 100% ADH bij verminderde voedselinname als gevolg van bijwerkingen van de radiotherapie. Een andere radiotherapeut adviseert specifiek Selenium, Vitamine A en C om bijwerkingen te verminderen met name bij therapiesoorten waar fibrosevorming plaats vindt.

Uit de interviews blijkt dat de keus voor suppletie individueel bepaald is.

De derde vraag betreft de vraag '*Of artsen wel eens antioxidanten afraden*'. Het merendeel (11) raadt het gebruik wel eens af, 5 artsen doen dit niet. Met name hooggedoseerde vitamine/mineralenpreparaten > 100% ADH en/of orthomoleculaire hoeveelheden en/of monosupplementen worden afgeraden. Bij welke behandeling en/of ziektebeeld suppletie wordt afgeraden is afhankelijk van het specialisme/aandachtsgebied van de arts.

Er worden verschillende redenen genoemd om suppletie af te raden, namelijk de mogelijke beschermende werking op de tumor, een mogelijk negatief effect op de effectiviteit van de behandeling, om het ontstaan van recidieven en/of nieuwe tumoren te voorkómen (met name genoemd bij chronisch gebruik van Selenium), de kosten van de supplementen, bij vergevorderde tumoren of omdat de werking te onduidelijk is en/of de meerwaarde onbekend is. De internist/oncoloog geeft aan dat bij chemotherapie in studieverband, waarbij gekeken wordt naar het effect van medicijnen, suppletie wordt afgeraden. Niet altijd vanwege de

antioxidanten maar juist vanwege de aanwezige hulpstoffen (St. Janskruid of onbekende Oosterse preparaten), omdat de kans bestaat dat de uitkomsten of de werking van de medicijnen hierdoor beïnvloed wordt.

De vierde vraag heeft betrekking op *'De bovengrens die gehanteerd wordt voor de dosis antioxidanten in supplementvorm'*. Tien artsen noemen als bovengrens 100% van de ADH, 1 arts  $\geq 100\%$  ADH, 4 artsen hebben geen idee en 1 arts houdt de veilige bovengrens aan die voor gezonde personen is vastgesteld.

Opmerkingen die hierbij gemaakt worden zijn onder meer; 'heeft voor mij geen prioriteit, want dit is het vakgebied van de diëtist', 'ik heb geen ervaring, lijkt het meest veilig', 'ik sta er niet bij stil', 'ik heb geen idee wat normale hoeveelheden zijn, durf daardoor geen uitspraak te doen over dosering'.

De vijfde vraag inventariseert *'Hoe de diëtist zou moeten handelen indien de patiënt te hoge dosering antioxidanten in supplementvorm gebruikt'*.

Bijna alle artsen (14) vinden het een taak van de diëtist om dit te bespreken met de patiënt om vervolgens te rapporteren naar de arts zodat deze het kan vermelden in de medische status en zo nodig hierop terug kan komen. Rapportage wordt ook belangrijk gevonden om ervoor te zorgen dat de verschillende disciplines één lijn trekken.

Bij opmerkingen is onder andere genoemd:

- Dit is de expertise van de diëtist, patiënt zal het advies van de diëtist serieuzer nemen dan van arts.
- Verwacht van de diëtist ook bewaking van maximaal toelaatbare dosis en het volgen van nieuwe ontwikkelingen in de literatuur.
- Diëtist is medebehandelaar en medeverantwoordelijk.

De zesde vraag betreft *'Of de diëtist actief supplementen mag aanbevelen indien er door de behandeling een verminderde inname is en/of een verminderde resorptie of verhoogde uitscheiding?'*

Het merendeel (11 artsen) geeft een positief antwoord als de suppletie nodig is om de voeding volwaardig te maken, waarbij rekening moet worden gehouden met het gebruik van drinkvoeding. Als tweede reden wordt een verminderde resorptie en/of verhoogde uitscheiding genoemd, mits dit 2 weken lang aanhoudt.

De laatste vraag inventariseert *'Tot welke grens dan gesuppleerd mag worden'*.

Acht artsen adviseren 100% van de ADH, 2 artsen  $> 100\%$  van de ADH, 4 artsen hebben geen idee en 2 artsen geven als antwoord; niet van toepassing.

Bij opmerkingen is genoemd:

- Bij verhoogde uitscheiding en/of verminderde resorptie eventueel meer
- 2x ADH is safe
- Geen suppletie tijdens de behandeling
- Vaak wordt drinkvoeding geadviseerd en is suppletie overbodig.

Aan het eind van elk interview is het standpunt van de arts door de interviewer samengevat en vergeleken met het concept standpunt van de LWDO. Hierbij bleek dat alle artsen zich konden vinden in dit standpunt.

Opmerkingen die hierbij werden gemaakt:

- Niet focussen op antioxidanten, standpunt geldt voor alle vitamines en mineralen
- Diëtist mag suppletie niet inzetten als therapie
- Toevoegen dat meer onderzoek nodig is
- Bij radiotherapie op theoretische gronden suppletie van antioxidanten ontraden ( $>2x$  ADH)
- Bij bepaalde chemokuren ontraden



- Goed documenteren in status dat hoge dosis is afgeraden en besproken met patiënt
- Eén arts heeft een voorkeur voor inname van maximaal 100% van de ADH (via de voeding + supplementen).

#### Literatuurlijst

1. Baarda dr BD, Goede de MPM de, Meer-Middelburg drs AGE van der. Basisboekopen interviewen. Stenfert Kroese, Houten 1996
2. Hofhuis A, Zuur AL, Panis CJG, Weijs PJM, Kruizinga HM. Antioxidanten bij radiotherapie. Ned Tijdschr Dietisten 2004; 59:86-91
3. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaa C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2007;33:407-18.
4. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of bèta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1150-5.
5. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1145-9.

## Hoofdstuk 4: Standpunt LWDO t.a.v. gebruik antioxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie.

### 4.1. Inleiding

Uit Nederlands en Amerikaans onderzoek blijkt dat de helft tot driekwart van de patiënten die chemo- en/of radiotherapie ondergaat een voedingssupplement gebruikt. Patiënten willen graag hun ziekteproces positief beïnvloeden en worden daarbij verleid door familie, mantelzorg, industrie en internet. Het is de taak van de hulpverlener om de patiënt goed te informeren over mogelijk nut, noodzaak en risico's van suppletie tijdens de behandeling. Dat vraagt om een actieve houding van de hulpverlener. Uit ons praktijkonderzoek (n= 97) kwam naar voren dat slechts 24% van de respondenten altijd supplementgebruik navraagt en 68% 'af en toe' tijdens de anamnese. De LWDO hoopt dat dit rapport ertoe bijdraagt dat diëtisten (en andere hulpverleners) zich bewust zijn van de discrepantie tussen praktijk en theorie en dat zij aan de hand van de beschreven onderzoeksresultaten hun patiënten beter kunnen informeren en begeleiden.

### 4.2. Standpunt LWDO

Over de veiligheid van suppletie met antioxidanten kunnen nog geen duidelijke uitspraken worden gedaan. Er zal in de toekomst meer onderzoek gedaan moeten worden van goede kwaliteit en met voldoende power om gestelde vragen te kunnen beantwoorden. Toch ziet de LWDO het als haar taak om een standpunt in te nemen naar aanleiding van de gelezen literatuur met als opmerking dat voorzichtigheid is geboden bij het trekken van conclusies.

#### Nut en risico's van suppletie van antioxidanten bij chemotherapie

De beschikbare literatuur bij chemotherapie geeft onvoldoende bewijs voor de veronderstelling dat antioxidanten de werking van cytostatica (die werken via de vorming van vrije radicalen) negatief beïnvloeden. Over het algemeen wordt geen significant gewenste vermindering gevonden van de toxiciteit (bijwerkingen) van de therapie, al zijn er wel enkele indicaties in die richting. Dit betekent dat verder klinisch onderzoek, met name goed opgezette RCT's en/of cohort studies met voldoende power, van belang is.

#### Nut en risico's van suppletie van antioxidanten bij radiotherapie

De beschikbare literatuur bij radiotherapie suggereert dat het gebruik van antioxidanten bij diverse soorten kanker de effectiviteit niet nadelig beïnvloedt. Er is echter één studie waar suppletie van vitamine E een verhoogd risico op recidief laat zien. De negatieve resultaten van deze studie kunnen niet gegeneraliseerd worden naar alle soorten kanker of alle antioxidanten, maar geeft voldoende redenen om voorzichtig te zijn met het geven van hoge doseringen antioxidanten tijdens de behandeling.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om uitspraken te doen over vermindering van de toxiciteit (bijwerkingen) van de therapie

Het gebruik van hoge doseringen antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie dient vermeden te worden totdat duidelijk bewijs beschikbaar is dat de voordelen boven de mogelijke risico's uitstijgen.

### Noodzaak van suppletie van antioxidanten bij chemo- en radiotherapie

Het is zeer aannemelijk dat volwassenen met kanker die behandeld worden met chemo- en/of radiotherapie een verminderde inname van voedingsstoffen, waaronder antioxidanten, hebben als gevolg van klachten door de plaats van de tumor, bijwerkingen van de behandelingen, psychosociale klachten en metabole ontregeling (kanker-cachexie).

Risicogroepen op een tekort zijn ouderen, rokers, patiënten met bepaald medicatiegebruik (antibiotica, laxeermiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers, diuretica) en mensen een eenzijdig voedingspatroon.

Reden van suppletie is in de eerste plaats het gebruik van een onvolwaardige voeding.

### Veilige dosis antioxidanten en redenen om suppletie te stoppen tijdens behandeling

De maximale dosering van supplementen met antioxidanten die nog als veilig wordt beschouwd volgens de gelezen literatuur en geïnterviewde deskundigen bovenop een normale voedingsinname, is 100% van de ADH.

Het stoppen van het gebruik van supplementen wordt geadviseerd bij het overschrijden van bovenstaande vastgestelde veilige bovengrens. Bijvoorbeeld als gevolg van het starten met drink- en/of sondevoeding, het gebruik van verrijkte voeding en het gebruiken van een volwaardige voeding.

In het *Warenwetbesluit toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen* is vastgelegd dat het totaal aanwezige gehalte in een redelijk geachte dagconsumptie van een verrijkt voeding ten minste 15% en ten hoogste 100% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamines/mineralen mag bedragen. Dat betekent dat de inname van antioxidanten door het gebruik van verrijkte eet- of drinkwaar snel boven de als veilig gestelde grens kan komen.

### Verantwoordelijkheden en taken arts en diëtist

Het is primair de taak van de behandelend arts om navraag te doen naar supplementgebruik. De arts heeft de meeste kennis over mogelijke interacties met de gegeven therapie en kan supplementgebruik inzetten ten behoeve van een positieve respons op de behandeling of bijwerkingen, als onderdeel van de therapie. In dit geval wordt gebruik gemaakt van de farmacologische eigenschappen van een preparaat en zal de arts de voorschrijver zijn.

Indien een diëtist betrokken is bij de behandeling is het de taak van de diëtist om structureel navraag te doen naar het gebruik van antioxidantenbevattende supplementen en het gebruik van verrijkte eet- of drinkwaar, aangezien de diëtist het supplementgebruik kan zien in het licht van de voedselinname.

Als een te hoge inname (zie veilige bovengrens) is vastgesteld dan moeten patiënten voorgelicht worden over mogelijk nut, noodzaak en risico's.

Daarnaast geven artsen aan op de hoogte te willen zijn wanneer de vastgestelde veilige bovengrens wordt overschreden. Dit betekent dat diëtisten hun bevindingen rapporteren aan de behandelend arts en zo nodig overleg initiëren.

### **Kortom:**

- **Het gebruik van hoge doseringen antioxidanten tijdens chemo- en radiotherapie dient vermeden te worden totdat duidelijk bewijs beschikbaar is dat de voordelen boven de mogelijke risico's uitstijgen.**
- **Indien suppletie gewenst is ter compensatie verminderde inname en/of verliezen adviseren wij maximaal 100% van de ADH te suppleren, er vanuitgaande dat de overige voeding maximaal 100% van de ADH levert**
- **Het is de verantwoordelijkheid van arts en diëtist om supplementgebruik na te vragen bij patiënt.**

## Hoofdstuk 5: Aanbevelingen voor de patiënt

### 5.1. Inleiding

De tekst in dit hoofdstuk is bedoeld voor patiënten die vragen hebben over (suppletie met) antioxidanten.

Belangrijke vragen van patiënten zijn onder meer:

Welke argumenten zijn er om antioxidanten te suppleren tijdens chemo- en/of radiotherapie?

Wat zijn mogelijke risico's? Waar moet de patiënt op letten als hij een supplement wil gaan gebruiken en wat is een veilige dosis?

Naast specifieke vragen over antioxidantgebruik, hebben patiënten vaak behoefte aan algemene informatie over vitamines, mineralen en supplementen.

- Wat zijn vitamines en mineralen?
- Hoeveel vitamines heb ik dagelijks nodig?
- Hoe krijg je genoeg binnen?
- Waar kun je verder op letten?
- Hoe worden ze genoemd?

Hiervoor verwijzen we naar het Voedingscentrum, adres:

#### Stichting Voedingscentrum Nederland

Postbus 85700

2508 CK Den Haag

Telefoonnummer: 070 - 306 88 88

Of via internet:

<http://www.voedingscentrum.nl/nl/eten-gezondheid/voedingstoffen/vitamines-en-mineralen.aspx>

<http://www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/veelgesteldevragen/vitamines-en-mineralen.aspx>

U kunt voor vragen over supplementen zoals:

- Wat is het verschil tussen gewone supplementen en time-released supplementen?
- Hoe moet ik supplementen bewaren?
- Bestaan er verschillen tussen merksupplementen en huismerken?

terecht bij het Vitamine Informatie Bureau, adres:

**Vitamine informatie bureau:** (Bayer B.V. Division Consumer Care, Chefaro Nederland B.V. en Wyeth Consumer Healthcare C.V. zijn participant van het Vitamine Informatie Bureau).

Postbus 27

2060 AA Bloemendaal

Telefoonnummer: 0255 - 51 11 30

Of via internet:

[info@vitamine-info.nl](mailto:info@vitamine-info.nl)

<http://www.vitamineinformatiebureau.nl>

### 5.2. Vragen en antwoorden

- *Is het nodig om tijdens chemotherapie of radiotherapie een multivitamine/mineralen-supplement te gebruiken?*

Gebruik tijdens chemotherapie of radiotherapie geen voedingssupplementen zonder dit met uw behandelend arts en/of diëtist te bespreken.

Indien u een gevarieerde voeding gebruikt volgens de richtlijnen gezonde voeding (zie [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl)) krijgt u voldoende vitamines en mineralen binnen. Indien u

door de ziekte of door de bijwerkingen van uw behandeling niet goed of onvoldoende kunt eten, kunnen vitamines en mineralen in de vorm van een supplement tijdelijk een nuttige aanvulling zijn. Als u op advies van uw arts of diëtist aanvullende dieetpreparaten zoals medische drinkvoeding of sondevoeding gebruikt, is een aanvullend vitaminepreparaat af te raden (zie ook vraag 'kunstvoeding') Deze preparaten leveren vaak al extra vitamines en mineralen. Daarnaast zijn niet alle multivitaminereparaten geschikt. Zie ook antwoord op vraag 'wat is een veilige dosis'. Een supplement vervangt nooit een goede voeding. Een gezonde voeding levert nu eenmaal veel meer dan de stoffen die in voedings-supplementen voorkomen.

- *Ik heb als gevolg van de bestraling sinds een week last van diarree, vanaf wanneer is aanvulling in de vorm van een supplement aan te bevelen?*  
Diarree kent verschillende oorzaken. Bestraling op het bekken kan een oorzaak zijn van diarree. Diarree betekent niet automatisch dat u voedingsstoffen verliest. Als de diarree 2 weken lang aanhoudt kan het voorkomen dat als gevolg van de diarree vitamines en mineralen minder goed worden opgenomen in uw lichaam. Overleg met uw behandelend arts of aanvulling in de vorm van een supplement gewenst is.
- *Ik ben 68 jaar en volg sinds een maand chemotherapie. Mijn kinderen raden mij aan om een multivitaminemineralensupplement te gebruiken ter aanvulling, is dit wenselijk?*  
Het antwoord hierop kan wisselend zijn afhankelijk van een aantal andere factoren. Het is bekend dat ouderen een risicogroep zijn op een tekort aan vitamines en mineralen. Dit kan komen door een verminderde inname van bepaalde producten door bv. verminderde eetlust, kauw- en slikproblemen, door problemen met het gebit, sociale isolatie en/of een verminderde mobiliteit. Ook gebruiken mensen boven de 50 jaar meer medicijnen die de opname van vitamines kunnen verstoren zoals antibiotica, laxeermiddelen, kalmeringsmiddelen, pijnstillers en diuretica (plastabletten). Deze factoren kunnen al een rol spelen buiten de klachten die door de behandeling kunnen ontstaan. Andere risicogroepen op een tekort zijn mensen die roken (verhoogde behoefte) en mensen met een eenzijdig voedingspatroon. Overleg met uw behandelend arts en/of diëtist voor een advies op maat. Slik nooit een multivitaminemineralensupplement zonder dat uw arts en/of diëtist hiervan op de hoogte is
- *Wat is een veilige dosis als ik tijdens chemotherapie of radiotherapie een multivitaminemineralensupplement moet gebruiken?*  
Op de verpakking van een voedings-supplement of in de bijsluiters kunt u lezen hoeveel vitamines het product bevat. Ook staat vermeld hoeveel procent dat is van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) en wat de aanbevolen dosering is. Een multivitaminemineralenpreparaat tot 100% van de ADH is over het algemeen veilig om te gebruiken naast uw normale voeding.
- *Ik gebruik dieetvoeding (2 flesjes drinkvoeding per dag) kan ik een extra vitamine/mineralensupplement blijven gebruiken?*  
Dit is meestal niet nodig. Drinkvoedingen bevatten alle benodigde vitamines en mineralen. De meeste drinkvoeding levert per flesje of pakje 20-33% van de ADH vitamines/mineralen. Met 2 pakjes drinkvoeding krijgt u dan al 50-66% van de ADH aan vitamines/mineralen binnen naast uw normale voedingsmiddelen.
- *Ik gebruik 2 glazen limonade of sap met toegevoegde vitamines per dag, mag ik hiernaast nog een vitamine/mineralensupplement gebruiken?*  
Als u verder een normale inname van voedingsmiddelen heeft is het af te raden om een vitamine/mineralensupplement te gebruiken. Overleg met uw behandelend arts en/of diëtist voor een advies op maat

- Ik ben afhankelijk van sondevoeding en krijg dagelijks 1,5 liter via een neusmaagsonde. Is het nodig om hiernaast een supplement te gebruiken?*

Nee, meestal niet. Sondevoeding levert alle benodigde vitamines en mineralen indien 1,5 liter per dag gebruikt wordt. Sommige soorten sondevoeding zelfs bij gebruik van 1 liter/dag. Vraag uw diëtist of in uw situatie een vitaminesupplement zinvol is.
- Mag ik een vitamine/mineralensupplement gebruiken met een hogere dosis dan 100% ADH tijdens chemotherapie of radiotherapie?*

Bespreek dit altijd met uw behandelend arts. Er is onvoldoende bewijs om patiënten met kanker tijdens chemotherapie en/of radiotherapie standaard een hoge dosis antioxidanten voor te schrijven of te ontraden. Het is nog onduidelijk wat het effect is van grote hoeveelheden vitamines/mineralen op de werking en de bijwerkingen van chemotherapie en bestraling. Sommige supplementen kunnen in hoge doseringen een negatieve wisselwerking geven met door de specialist voorgeschreven behandeling en/of medicijnen. 100% ADH beschouwen wij voorsnog als een veilige dosis. Mocht u een alternatieve/aanvullende (voedings)therapie gebruiken, waarbij u gebruik maakt van hooggedoseerde voedingssupplementen, licht u behandelend arts hier altijd over in. Het gezegde 'baat het niet, dan schaadt het ook niet' gaat in dit geval niet altijd op. Een overdosering van vitamines kan wel degelijk schadelijk zijn, dit geldt bijvoorbeeld voor de in vet oplosbare vitamines A, D, E en K en de in water oplosbare vitamines B3 (Niacine), C en foliumzuur.
- Kan ik tijdens chemotherapie of bestraling extra antioxidanten gebruiken?*

Antioxidanten beschermen het lichaam tegen de schadelijke invloed van vrije radicalen. Een aantal vitamines (zoals A,  $\beta$ -caroteen, C en E) werkt in het lichaam als antioxidant, evenals een groot aantal andere bio-actieve stoffen en bepaalde spoorelementen (zoals selenium). Tijdens de bestraling en bepaalde chemotherapie wordt juist gebruik gemaakt van de vorming van vrije radicalen. Het is niet zeker of de inname van antioxidatieve vitaminesupplementen de tumorcel tegen de bedoelde celdodende beschadigingen zou kunnen beschermen en zo de effectiviteit van de behandeling zou kunnen benadelen. De meeste onderzoeken geven aan dat een inname van 100% van de ADH van antioxidanten als veilig kan worden beschouwd. Op dit moment is onvoldoende onderzoek bij patiënten tijdens chemotherapie en bestraling gedaan om de veiligheid van hogere doseringen antioxidanten aan te tonen. Overleg altijd met uw behandelend arts of antioxidanten gebruikt mogen worden.
- Kan ik zomaar stoppen met het gebruik van (hoog gedoseerde) voedingssupplementen of moet dit afgebouwd worden?*

Ja, u kunt niet verslaafd raken aan voedingssupplementen. Afbouwen is dan ook niet noodzakelijk.
- Moet ik het gebruik van supplementen aan mijn behandelend arts of diëtist melden?*

Ja, het is belangrijk om altijd met uw behandelend arts of diëtist te bespreken welke extra vitamines of mineralen u slikt en in welke hoeveelheden.

## **Bijlage 1: Enquête**

### **Aandachtspunten:**

- Met deze enquête willen wij alleen vitaminen- en/ of mineralensupplementen inventariseren die **aanvullend** op de conventionele behandeling worden gebruikt/ geadviseerd (geen vitaminen/ mineralen om therapeutische reden, bv. Thiamine bij patiënten met alcoholabuses).
- De vragen over advisering van vitaminen- en/ of supplementen hebben alleen betrekking op de periode **tijdens chemo- en/of radiotherapie**.
- Met antioxidanten bedoelen wij vooral Vitamine A, C, E,  $\beta$ -caroteen en selenium.
- Invulinstructie: U kunt antwoord geven door aanklikken van de grijze invulhoekjes of in de grijze blokjes te schrijven

### **Vragenlijst “Voorschrijfgedrag”**

1. Welke functie heeft u?

- Arts
- Diëtist
- Verpleegkundige

2. Vraagt u patiënten met chemo- en/ of radiotherapie naar het gebruik van vitaminen- en/ of mineralensupplementen?

- Ja, altijd
- Ja, af en toe
- Nee, nooit

3. Wie is volgens u verantwoordelijk om naar het gebruik van vitaminen- en/ of mineralensupplementen te vragen (meerdere antwoorden mogelijk)?

- Arts
- Diëtist
- Verpleegkundige

4. Waarom ziet u de verantwoordelijkheid voor het navragen bij deze discipline?

**Antwoord:**

5. Wie is volgens u verantwoordelijk om vitaminen- en/ of mineralensupplementen te adviseren?

- Arts
- Diëtist
- Verpleegkundige

6. Waarom vindt u dit de verantwoordelijkheid van de genoemde discipline?

**Antwoord:**

7. Hebt u al eens aan patiënten met chemo- en/ of radiotherapie aanbevolen vitaminen- en/ of mineralensupplementen te gebruiken?

- Ja
- Nee ga verder met vraag 10

8. Welke supplementen en hoeveelheden heeft u aan patiënten geadviseerd?

Preparaat of ADH%	Dosering <b>en</b> frequentie
<input type="checkbox"/> Multivitaminen/mineralen	
<input type="checkbox"/> combinaties van 2 of meer antioxidanten	
<input type="checkbox"/> losse antioxidanten	
<input type="checkbox"/> andere	

9. Wat zijn voor u de redenen om supplementen **wel** aan te bevelen?

**Antwoord:**

10. Wat zijn voor u de redenen om supplementen **niet** aan te bevelen?

**Antwoord:**

11. Zijn er situaties in de behandeling waar u aan patiënten vraagt te stoppen met de inname van supplementen?

- Ja
- Nee ga verder met vraag 14

12. Zo ja, in welke situaties adviseert u de patiënten te stoppen met de inname van supplementen?

**Antwoord:**

13. Waarom adviseert u in deze situaties te stoppen met de inname?

**Antwoord:**

14. Zo nee, in welke situaties adviseert u de patiënten supplementen verder in te nemen?

**Antwoord:**

15. Waarom adviseert u in deze situaties supplementen verder in te nemen?

**Antwoord:**



## Bijlage 2: Powerberekening

P = 50%	→	schrijft voor
Q = 50%	→	schrijft niet voor
z = 2	→	betrouwbaarheidsinterval van 95%
m = 10	→	standaardfout van een proportie
n = ?	→	steekproefgrootte

$$m = z \times \sqrt{\frac{P \times Q}{n}}$$

$$10 = 2 \times \sqrt{\frac{50 \times 50}{n}}$$

$$5 = \sqrt{\frac{50 \times 50}{n}}$$

$$5^2 = \frac{50 \times 50}{n}$$

$$25 = \frac{2500}{n}$$

$$n = \frac{2500}{25}$$

$$\mathbf{n = 100}$$

**Interviewschema:**

**“Anti-oxidantensuppletie  
tijdens chemo-en/of radiotherapie”**

Datum:

Functie respondent:

**Inleiding:**

Lees Op/Parafraseer

Ik wil eerst nog een keer vertellen waar dit interview over gaat.

De Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO) heeft in opdracht van de Vereniging Koningin Wilhelmina Fonds het plan opgevat om voor patiënten een uitspraak te doen over het gebruik van vitaminen- en mineralensupplementen tijdens chemo- en/of radiotherapie. Na bestudering van literatuur, waaronder de artikelen die ik u gestuurd heb, is een voorlopig standpunt over dit onderwerp gevormd. Om een zo uniform mogelijk beleid voor verschillende hulpverleners te realiseren, worden nu meningen en ervaringen van hulpverleners geïnventariseerd. Op basis daarvan zal de stellingname worden geëvalueerd. Het doel is om deze zo goed mogelijk te laten aansluiten bij de alledaagse praktijk.

Dit gesprek is vertrouwelijk, maar er worden wel aantekeningen van gemaakt. Uiteindelijk zal er een verslag van alle interviews worden gemaakt waarin uw meningen anoniem worden opgenomen.

Het interview zal ongeveer een half uur duren. Eerst wil ik graag uw mening horen, en daarna leg ik het standpunt van de LWDO uit om te kijken of er punten van verschil zijn.

Wat verder nog opgemerkt moet worden, is dat we het over aanvullende suppletie hebben en niet over medicatie met bijvoorbeeld vitamine B, zoals bij alcoholabusus. Alle vragen hebben betrekking op de inname van anti-oxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie, zoals vitamine A, C en E, bètacaroteen en selenium.

Heeft u hierover nog vragen?

*U heeft deze studies gelezen.*

***Geloof u op theoretische gronden dat anti-oxidanten een effect op de behandeling met chemo- en/of radiotherapie hebben?***

- Ja
- Nee

Vervangingsvragen:

Denkt u dat anti-oxidanten de behandeling met chemo- en/of radiotherapie beïnvloeden?

*Denkt u dat therapieën door het innemen van anti-oxidanten worden belemmerd of verbeterd?*

- Verbetering therapie/ afremmen tumorgroei?
- Verslechtering therapie/ stimuleren tumorgroei?
- Verbetering van de bijwerkingen?

***Heeft u praktische ervaring met het suppleren van anti-oxidanten?***

- Ja
- Nee

Indien **ja**: *Kunt u hier wat over vertellen?*

- Welke tumoren/therapie + anti-o?
- Welke combinaties van anti-o?
- Welke dosering?

**Ervaring:**

***Bent u dus voorstander of tegenstander van het adviseren van anti-oxidanten tijdens chemo- en/of radiotherapie?***

- Neutraal
- Voorstander
- Tegenstander

Indien **voorstander**:

- Reden?
- Welke anti-o? combinaties?
- Welke therapie? tumor?
- Welke dosering?

Indien **tegenstander**:

- Welke redenen?
- Welke anti-oxidant? combinaties?
- Welke therapie? tumorsoort?
- Dosering?

***Waar ligt voor u de grens voor de dosering van supplementen?***

- Geen idee
- < 100 % aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH)
- = 100 % aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH)
- > 100 % aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH)

*Vaak worden mineralen en vitamines in praktijk tot 100% ADH bij onvolwaardige voeding geadviseerd. **Wat vindt u daarvan?***

Discussiepunt: Onvoldoende evidence om hoog gedoseerd voor te schrijven of te ontraden.

Lees op/ Parafraseer

*De diëtist weet door zijn anamnese vaak of er supplementen gebruikt worden. De taak voor het navragen wordt ook in meerderheid bij de diëtist gezien. Als de dosering nu de grens (100% ADH) overstijgt.*

***Hoe vindt u dat een diëtist in zo'n geval moet handelen?***

- De diëtist moet de arts inlichten, en de arts bespreekt dit met patiënt.
- De diëtist bespreekt dit zelfstandig met de patiënt.
- De diëtist zou de arts, na het eerste consult, kunnen rapporteren over de bevindingen.

Opmerkingen:

***Mag de diëtist tot deze grens (individueel of 100% ADH) naar u mening zelfstandig actief suppleren?***

- Ja
- Nee

Lees op/ Parafraseer

*Vaak gaat de behandeling gepaard met andere verschijnselen/bijwerkingen zoals verhoogde uitscheiding/verminderde absorptie of eventueel interactie CT/ RT, dus een verhoogde behoefte.*

***Mag de diëtist in deze gevallen actief suppleren?***

- Ja
- Nee

Discussiepunten:

Macronutriëtniveau wordt bij verhoogde verliezen wel direct “gesuppleerd”. Bij andere ziektebeelden met verhoogde verliezen van micronutriënten wordt wel geadviseerd te suppleren, ondanks aanwezigheid malabsorptie.

- Bij verhoogde uitscheiding/ verminderde absorptie
- Bij interactie

Lees op/ Parafraseer

*Verliezen zijn vaak tijdelijk (vooral van vitamines).*

***Wat zijn de omstandigheden waaronder actief mag worden gesuppleerd?***

Vervangingsvraag:

Wat zijn omstandigheden waaronder niet actief mag worden gesuppleerd?

- hoelang moet er sprake zijn van verliezen om te mogen suppleren
- bloedbepalingen
- uitzonderingen waaronder niet actief mag suppleren

**Uw voorlopige standpunt is dus:** **of samengevat vindt u dat**

- Anti-oxidanten hebben invloed op de behandeling.
- Anti-oxidanten hebben geen invloed op de behandeling.
- Onvoldoende evidence: geen uitspraak over maken

**Anti-oxidanten kunnen?**

- Volgende Vit/Min kan helpen bij:
- Volgende Vit/Min kan schaden bij:
- nvt

**U bent?**

- Voorstander
- Tegenstander
- n.v.t.

**U ziet geen problemen met suppletie bovenop intake tot “persoonlijke veilige kant”**

- < 100% ADH
- = 100% ADH
- > 100% ADH

**Bij doseringen boven 100% ADH is het de taak van de diëtist om:**

- dit aan de arts te signaleren, en de arts bespreekt dit met patiënt.
- zelfstandig met de patiënt over veiligheid te spreken.
- zelfstandig met de patiënt over veiligheid te spreken en daarna de arts te rapporteren
- over de bevindingen.

**De diëtist mag bij verhoogde behoefte:**

- suppleren Voorwaarden:
- niet actief suppleren

*In de volgende punten zijn er afwijkingen van het standpunt van de LWDO te herkennen...*

***Zou het standpunt op deze punten moeten worden veranderd?***

Verbetervoorstel:

Lees op/ Parafraseer

We zijn nu aan het eind van het interview. Heeft u nog iets gemist of wat toe te voegen?

**Hartelijk dank voor uw medewerking!**

Mocht u later nog vragen of problemen hebben, kunt u via e-mail contact met ons opnemen.

Code respondent (in te vullen door LWDO):