



Nicotinamide ter preventie van non-melanoom huidkanker

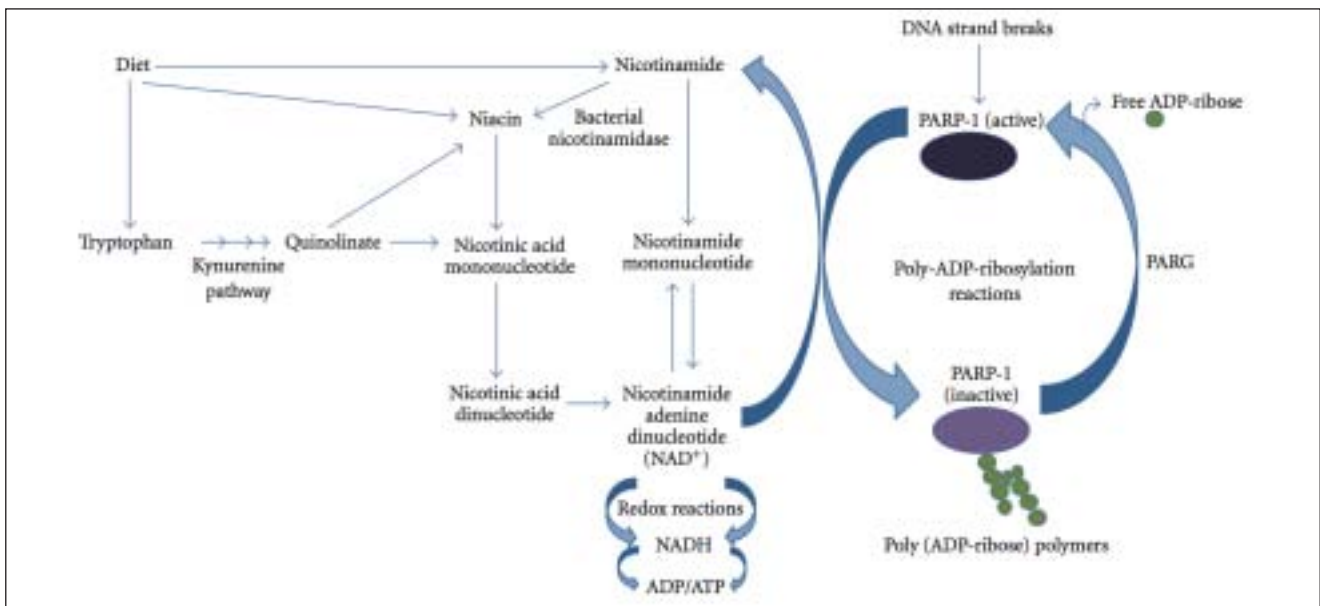
M.H. Minkman¹, L.A.H. Bousema², O.E. Nieweg³, H.B. Thio⁴, M.T. Bousema⁵

Non-melanoom huidkanker (NMHK) is de meest voorkomende vorm van kanker en de incidentie van het aantal patiënten neemt wereldwijd toe. [1] Ondanks de voorlichting omtrent het gebruik van zonnebrandcrèmes en andere preventieve maatregelen is het gebruik hiervan in de praktijk vaak suboptimaal. [2] Aanvullende maatregelen zijn daarom wenselijk.

UV-straling verhoogt het risico op NMHK door het ontstaan van DNA-schade, onderdrukking van cutane antitumorimmunititeit en verminderde DNA-reparatie door het verlagen van de beschikbaarheid van cellulaire energie (adenosinetriphosfaat, ATP). [2,4] ATP speelt een centrale rol in het cellulaire energie-metabolisme (figuur 1). [5] UV-expositie activeert het nucleaire poly-adenosinedifosfaat-ribosepolymerase (PARP). PARP heeft een sleutelrol in de reparatie van het DNA. Dit is een energie-intensief proces. Nicotinamideadeninedinucleotide (NAD⁺) is het enige substraat van PARP. Een excessieve PARP-activatie verlaagt dan ook de cellulaire NAD⁺-beschikbaarheid. [5,6] Het gevolg is een UV-geïnduceerd energietekort. Toenemende leeftijd en het mannelijke geslacht zijn factoren die een

verlaagde NAD⁺-beschikbaarheid en een verhoogde PARP-activiteit veroorzaken. [6]

Nicotinamide is de wateroplosbare actieve vorm van vitamine B₃. Het is van nature in kleine hoeveelheden aanwezig in voedingsmiddelen zoals vlees, vis, volkorengraanproducten, groente en aardappelen. Een tekort kan leiden tot pellagra, een ziekte die gepaard gaat met huidaandoeningen, diarree en dementie. [7] Multivitaminetabletten bevatten veelal circa 25 mg vitamine B₃, de dagelijkse dosis die de Gezondheidsraad aanbeveelt. Er is geopperd dat nicotinamide in hoge doseringen bescherming biedt tegen de schadelijke gevolgen van UV-straling. Nicotinamide is een voorloper van NAD⁺, een essentiële cofactor bij de productie van ATP. [5] Nicotinamide helpt het



Figuur 1. Vereenvoudigde metabole routes van nicotinamide, NAD⁺ en PARP overgenomen uit het artikel van Surjana et al. [5]

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Meander MC, Amersfoort (momenteel aios, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMCU, Utrecht)

² Masterstudent Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen (momenteel poliklinisch apotheker i.o., Isala apotheek, Zwolle)

³ Chirurg, Melanoma Institute Australia en The University of Sydney, Sydney, Australia

⁴ Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

⁵ Dermatoloog, Meander MC, Amersfoort

UV-geïnduceerde energietekort op cellulair niveau te voorkomen door inhibitie van PARP, het deblokkeren van de glycolyse en het herstellen van het ATP-niveau in de aan UV-licht bloot gestelde humane keratinocyten. [8] Nicotinamide verhoogt tevens het DNA-herstel, vermindert de cutane immunosuppressieve effecten van UV-straling en heeft een gunstig effect op de inflammatoire cytokineproductie. [6] Nicotinamide wordt al jaren in de dermatologie gebruikt voor de behandeling van onder andere auto-immuunblaarziekten zoals bulleus pemphigoid. [3] De bijwerkingen van nicotinamide zijn onder andere hyperglykemie en verhoogde leverfunctiewaarden. [9] Deze treden echter pas op bij langdurige toediening van hoge doseringen (3-6 gram). Naast nicotinamide bestaat ook nicotinezuur of niacine. Deze laatste vitamine heeft in tegenstelling tot nicotinamide vasodilatatoire bijwerkingen. [10] De kosten van nicotinamide bedragen bij een dosering van 1000 mg per dag circa € 125 per jaar. Daar het een vitaminepreparaat is, wordt het meestal niet vergoed.

ONDERZOEKSVRAAG

Is nicotinamide een effectief preventief middel bij patiënten met actinische keratose en NMHK?

METHODE

Om deze vraag te kunnen beantwoorden hebben we een uitgebreide zoekopdracht verricht in PubMed, Cochrane, Clinical Key en UpToDate. Op Pubmed werd met de zoektermen zoals vermeld in tabel 1 gezocht naar relevante artikelen (laatste search 10 september 2017). Dit leverde 104 artikelen op. Na screening op titel, samenvatting en later de volledige tekst bleven er vijf artikelen over, vier gerandomiseerde gecontroleerde studies en een overzichtsartikel van Damian et al. uit 2017 waarin deze vier onderzoeken worden besproken. [2,6,11-13] De zoekopdracht op Cochrane, Uptodate en Clinical Key leverde geen andere relevante artikelen op.

RESULTATEN

Twee gerandomiseerde onderzoeken betroffen immunocompetente patiënten en de andere twee onderzoeken immunogecompromitteerde transplantatiepatiënten met actinische keratose en NMHK (tabel 2). [2,11-13] De eerste twee studies laten zien dat oraal nicotinamide het optreden van actinische keratose en NMHK kan reduceren. De studie van Surjana et al.

toonde na vier maanden gebruik een significante relatieve reductie van actinische keratose met 29% en 35% in een dosering van respectievelijk dagelijks 500 mg en twee keer daags 500 mg ten opzichte van alleen zonnebrandcrème. Het effect was onafhankelijk van de ernst van de actinische keratose bij aanvang. [11] Dit effect werd ook gevonden in de studie van Chen et al. die na negen maanden en twaalf maanden gebruik van 500 mg nicotinamide twee keer daags een significante relatieve reductie van respectievelijk 20% en 13% rapporteerden ten opzichte van de placebogroep. [2] Voor NMHK was de relatieve reductie 23% ($p=0,02$). Voor basaalcelcarcinoom was dit 20% en voor plaveiselcelcarcinoom 30%. [2] In de groep van 22 niertransplantatiepatiënten werd na 6 maanden gebruik van twee keer daags 500 mg nicotinamide 16% relatieve reductie van actinische keratose gevonden en 35% van het aantal NMHK ten opzichte van de placebogroep. [12] De verschillen waren echter niet significant. Drago et al. rapporteerden een significante reductie van het aantal actinische keratosen van 88% en een complete klinische regressie van 42% bij het gebruik van drie keer daags 250 mg nicotinamide in vergelijking met zonnebrandcrème. [13]

DISCUSSIE

Nicotinamide lijkt effectief in de preventie van actinische keratose en NMHK. Een kanttekening bij de resultaten van de onderzoeken bij immunocompetente patiënten is dat er weinig (grootschalige) studies zijn uitgevoerd. De vele artikelen die beoordeeld werden verwezen vrijwel allemaal naar de enige grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van Chen et al. [2] De follow-upduur van deze studie was maximaal achttien maanden, zodat de effecten op lange termijn niet bekend zijn. Verder bleek er na een behandelperiode van negen maanden een plateau te zijn in de effectiviteit bij actinische keratose. Er is geen reductie beschreven in het optreden van het aantal agressieve tumoren zoals slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinomen en basaalcelcarcinomen van de micronodulaire, morfea- en infiltratieve types. Ook bleek het effect van nicotinamide niet blijvend. Zes maanden na staken van het middel waren de significante verschillen tussen de behandelde groep en de placebogroep verdwenen. [2] Het preventieve effect lijkt het sterkst te zijn voor hoogrisicopatiënten. Patiënten met meer dan zes NMHK in de voorafgaande vijf jaren profiteerden meer dan patiënten met minder dan zes NMHK in dezelfde periode. [2,6] Ondanks deze beperkingen is nicotinamide inmiddels een gebruikelijke preventieve therapie in het Melanoma Institute Australia. Ook de onderzoeken bij transplantatiepatiënten zijn kleinschalige (pilot)studies met een korte follow-up. Er is meer bewijs nodig in de vorm van grootschaligere gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met een lange follow-up. Momenteel loopt er een fase 3-multicenter gerandomiseerd onderzoek van professor Damian in Sydney bij deze patiëntengroep, waarvan de follow-up eind januari 2019 voltooid is (persoonlijke mededeling D.L. Damian). Wellicht kan nicotinamide in de toekomst overwogen worden bij patiënten met syndromen waarbij veel NMHK voorkomt zoals het basaalcelnaevussyndroom (OMIN 109400) en de verschillende varianten van xeroderma pigmentosum. [14]

Tabel 1. Zoektermen gebruikt bij de zoekopdracht naar nicotinamide.

Zoektermen	Aantal artikelen
#1 actinic keratoses[Title/Abstract] OR actinic keratosis[Title/Abstract] OR precancerous[Title/Abstract] OR premalignant[Title/Abstract]	21063
#2 "basal cell cancer"[Title/Abstract] OR "basal cell neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR non-melanoma[Title/Abstract] OR "nonmelanoma"[Title/Abstract] OR "spinocellular carcinoma"[Title/Abstract] OR "squamous cell carcinoma"[Title/Abstract]	864688
#3 nicotinamide[Title/Abstract]	18391
Search #1 AND #3	29
Search #2 AND #3	75

CONCLUSIE

Oraal nicotinamide lijkt een effectief, veilig en goedkoop preventief middel dat het optreden van actinische keratose en NMHK meer kan reduceren dan het gebruik van alleen zonnebrandcrèmes. Het effect lijkt het sterkst voor de immunocompetente hoogrisicopatiënten met meer dan zes NMHK in de voorafgaande vijf jaren. Voor transplantatiepatiënten lijkt eenzelfde tendens te bestaan. Meer grootschalige gerandomiseerde

placebogecontroleerde onderzoeken en langetermijnstudies zijn echter nodig om dit te bevestigen.

AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Gezien het gunstige profiel (effectief met weinig bijwerkingen en lage kosten) lijkt het zinvol om nicotinamide twee keer daags 500 mg als preventief middel in overweging te gaan nemen bij immunocompetente hoogrisicopatiënten ter

Tabel 2. Schematisch overzicht van de resultaten van de zoekopdracht naar nicotinamide.

Gerandomiseerde gecontroleerde studies bij immunocompetente patiënten								
Auteur, jaar	Inclusie	Interventiegroep	Controlegroep	Follow-up	Eindpunt	Resultaten	Conclusie	Commentaar
Surjana et al., 2012	Gezonde vrijwilligers ≥ 4 palpabele AK (gezicht, scalp, ledematen)	Studie 1: n=18 Nicotinamide 500 mg 2dd1 + advies dagelijks zonnebrandcrème Studie 2: n=21 Nicotinamide 500 mg 1dd1 + advies dagelijks zonnebrandcrème	Studie 1: n=17 dagelijks zonnebrandcrème Studie 2: n=20 dagelijks zonnebrandcrème	0-2-4 mnd Loss to FU: n=0 Loss to FU: n=2	Primair: aantal AK bij meetpunt op 4 mnd	Studie 1: 35% relatieve reductie (95%-CI: 18-48%, p=0,0006) Studie 2: 29% relatieve reductie (95%-CI: 11-44%, p=0,005) Gecombineerde studie: optreden van NMHK I: n=2, 2 BCC, 2 PCC OR 0,14; p=0,019 C: n=11,12 BCC, 8P CC OR 0,24; p=0,010	Relatief meer AK-reductie in nicotinamidegroep t.o.v. placebo, onafhankelijk van aantal AK op baseline (gemiddeld 30) Nicotinamidegroep relatief minder NMHK	+ dubbelblind - kleine studiepopulatie - NMHK was geen primair of secundair eindpunt
Chen et al., 2015	≥ 18 jr, gezond, ≥ 2 NMHK in afgelopen 5 jr	Nicotinamide 500 mg 2dd1; 12 mnd n=193	Placebo tab 2dd1; 12 mnd n=193	0-3-6-9-12-15-18 mnd: controle 0-12 mnd: lab	Primair: aantal nieuwe histologisch bevestigde NMHK (BCC, PCC, M Bowen) op 12 mnd Secundair: AK 0-3-6-9-12 mnd, NMHK op 12-18 mnd, bijwerkingen	Primair: 2,4 (mean no. lesions pp; totaal 463) placebo vs 1,8 (totaal 336) interventie=23% relatieve reductie NMHK (p=0,02); BCC 20% (1,7 vs 1,3) (p=0,12) PCC 30% (0,7 vs 0,5) (p=0,05) Secundair: aantal AK lager in nicotinamidegroep t.o.v. placebo: 3 mnd 11% (p=0,01), 6 mnd 14% (p<0,001), 9 mnd 20% (p<0,001), 12 mnd 13% (p=0,001) Postinterventie NMHK 18 mnd n.s. (relatief verschil nicotinamide vs placebo, -17%; 95%-CI, -59 tot 14, p=0,33)	Orale nicotinamide is veilig en effectief in de reductie van het aantal nieuwe NMHK (BCC, PCC) en AK in hoogrisicopatiënten Geen significante bijwerkingen en geen significant verschil NMHK postinterventie	+ dubbelblind - plateau bij 9 mnd voor AK qua effectiviteit - geen significant effect meer na stop nicotinamide - relatief meer effect op superfiële BCC (geen reductie van micronodulair, infiltratief, morfea type), - geen reductie van slecht gedifferentieerd PCC. - meer effect hoogrisicopatiënten >6 NMHK in 5 jaar
Gerandomiseerde gecontroleerde studies bij transplantatiepatiënten								
Auteur, jaar	Inclusie	Interventiegroep	Controlegroep	Follow-up	Eindpunt	Resultaten	Conclusie	Commentaar
Chen et al., 2016	Niertransplantatie ≥ 12 mnd, ≥ 2 NMHK in afgelopen jaar	Nicotinamide 500 mg 2dd1 n=11	Placebo 2dd1 n=11	0-2-4-6 mnd (co + lab)	Primair: aantal nieuwe NMHK en in situ PCC Secundair: AK en veiligheid	Primair: NMHK geen significant verschil nicotinamide (mean 2,7, 95%-CI 1,4-5,3; totaal 30 NMHK) Placebo (mean 4,2, 95%-CI 2,2-7,8 totaal 45 NMHK), 35% relatief verschil, p=0,36 Secundair: AK aantal: geen significant verschil; 16% reductie in nicotinamide groep (95%-CI -7,0-34; p=0,15) Bijwerkingen: geen significant verschil	Nicotinamide zou een veilig en effectief chemopreventiemiddel voor AK en NMHK kunnen zijn bij niertransplantatiepatiënten. Verschillen in deze studie zijn echter niet significant.	+ dubbelblind - kleine studiepopulatie - korte follow-up
Drago et al., 2017	Transplantatiepatiënten (lever n=8, nier n=30) met enkele of multipale AK	Nicotinamide 250 mg 3dd1. Advies zonnebrandcrème 50+ n=19	Advies zonnebrandcrème 50+ n=19	6 mnd	Vermindering aantal AK	88% (n18/19) reductie AK in interventiegroep (p=0,01); 42% complete klinische regressie 91% toename AK grootte/nieuwe laesies in controlegroep, 7 progressie naar PCC	Nicotinamide lijkt effectief in de preventie en behandeling van AK in transplantatiepatiënten	+ geen effect op lab - kleine studiepopulatie, pilotstudie - korte follow-up - niet geblindeerd

(AK = actinische keratosen, BCC = basaalcelcarcinomen, FU = follow-up, PCC = plaveiselcelcarcinomen)

preventie van met name superficiële en nodulaire basaalcelcarcinomen en in-situ- en laaggriscoplaveiselcelcarcinomen. Grootschaligere gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met een lange follow-up zijn echter nodig alvorens het gebruik van nicotinamide definitief in een richtlijn kan worden opgenomen. Vanzelfsprekend altijd gecombineerd met adviezen ten aanzien van het gebruik van zonnebrandcrème en controle van de huid. Wij adviseren dan wel om nicotinamide via een apotheek of een gerenommeerde drogist te bestellen, aangezien de kwaliteit van internetproducten moeilijk kan worden beoordeeld.

LITERATUUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80.
2. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373:1618-26.
3. Surjana D, Damian DL. Nicotinamide in dermatology and photoprotection, *Skinmed* 2011; 9:360-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Vraag: Kan nicotinamide per os actinische keratose en non-melanoom huidkanker voorkomen?

Domein: Patiënten met actinische keratose of non-melanoom huidkanker.

Determinant: Nicotinamide per os.

Outcome: Effectiviteit als preventief middel uitgedrukt in de reductie van, dan wel het niet meer optreden van actinische keratose of non-melanoom huidkanker.

TREFWOORDEN

actinische keratose – basaalcelcarcinoom – plaveiselcelcarcinoom – non-melanoom huidkanker – preventie – nicotinamide

KEYWORDS

actinic keratosis – basal cell carcinoma – squamous cell carcinoma – nonmelanoma skin cancer – prevention – nicotinamide

CORRESPONDENTIEADRES

Margot Minkman

E-mail: M.H.Minkman@umcutrecht.nl