

# Nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>) als chemopreventie voor huidkanker?

## Referentie

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.

## Duiding

Isabelle Hoorens en Lieve Brochez, Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

## Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>) versus placebo voor de preventie van basaalcelcarcinomen, spinocellulaire carcinomen en actinische keratosen bij patiënten met een verhoogd risico van huidkanker?

## Achtergrond

De belangrijkste oorzaak van basaalcelcarcinomen (BCC), spinocellulaire carcinomen (SCC) en actinische keratosen (AK) is blootstelling aan ultraviolette (UV) straling (1). Het effect van zonnecrème ter preventie van spinocellulaire carcinomen en actinische keratosen is aangetoond (2,3), maar door de lage therapietrouw is het nuttig om te zoeken naar alternatieve preventieve middelen. Nicotinamide (vitamine B<sub>3</sub>), dat een beschermend effect heeft tegen de door UV uitgelokte DNA-schade (4), komt hiervoor in aanmerking.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 386 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 66,4 (SD 11,8) jaar); 63% mannen; met minstens twee histologisch bevestigde niet-melanoom huidkankers in de voorbije 5 jaar
- exclusiecriteria: immuunsuppressie, zwangerschap of borstvoeding, verminderde lever- of nierfunctie, maagulcera, recent myocardinfarct, hypotensie, genetische voorbeschiktheid voor huidkanker, grote confluërende zones met huidkanker, eerder gebruik van nicotinamide of orale retinoïden of van een lokale behandeling (zoals fluorouracil) voor actinische keratosen in de voorbije 4 weken, voorgeschiedenis van invasief melanoom of metastatische kanker in de voorbije 5 jaar.

### Onderzoeksopzet

Dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met twee gelijke groepen

- 500 mg nicotinamide (n=193) of placebo (n=193) tweemaal daags gedurende 12 maanden
- stratificatie volgens voorgeschiedenis (< 6 en ≥ 6 BCC's of SCC's), geslacht en studiecentrum
- follow-up: driemaandelijks gedurende 18 maanden.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal nieuwe histologisch bevestigde niet-melanoom huidkankers (zoals BCC en SCC in alle stadia) na 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: aantal nieuwe BCC, SCC en AK tijdens de 12 maanden behandeling; aantal nieuwe niet-melanoom huidkankers tijdens de 6 maanden opvolging na behandeling; aantal ongewenste effecten
- **intention-to-treat-analyse**
- **sensitiviteitsanalyse** met correctie voor studiecentrum en voorgeschiedenis.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het gemiddelde aantal niet-melanoom huidkankers per persoon na 12 maanden was statistisch significant lager in de nicotinamide- versus de placebogroep (1,8 versus 2,4; relatief verschil van 23% met 95% van 4% tot 38%;  $p=0,02$ )
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante daling van het aantal BCC en SCC per persoon met nicotinamide versus placebo na 12 maanden; 13% minder actinische keratose met nicotinamide versus placebo na 12 maanden ( $p=0,001$ ); geen statistisch significante daling van het aantal niet-melanoom huidkankers per persoon tijdens de 6 maanden opvolging na behandeling; geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen de nicotinamide- en placebogroep.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat oraal gebruik van nicotinamide veilig en effectief was om het aantal nieuwe niet-melanoom huidkankers, alsook het aantal actinische keratosen te doen dalen bij hoogrisicopatiënten.

## Financiering van de studie

National Health and Medical Research Council; Blackmores Pharmaceuticals leverde de studiemedicatie.

## Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed in de studie-opzet, de verzameling van de resultaten en het schrijven van het artikel.

# Bespreking

## Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie. De randomisatie gebeurde centraal en gestratificeerd volgens voorgeschiedenis van huidkanker, geslacht en studiecentrum.

**Concealment of allocation** is echter niet duidelijk beschreven. Toch waren bij de start van de studie de demografische kenmerken vergelijkbaar tussen beide groepen. Om blinding te bekomen kregen zowel de placebogroep als de nicotinamidegroep dezelfde gecoate tabletten toegediend. Twee auteurs monitorde de therapietrouw door bij elk bezoek de overgebleven tabletten te tellen. De gemiddelde therapietrouw was 88 tot 89%, niet verschillend tussen beide studiegroepen maar toch iets lager dan de vooropgestelde therapietrouw die men gebruikte voor de powerberekening. Dermatologen die niet op de hoogte waren van de studietoewijzing controleerden driemaandelijks de aanwezigheid van huidkanker. Elke nieuwe diagnose van huidkanker werd telkens door twee onafhankelijke anatomopathologen bevestigd en geclassificeerd. Evaluatie van het aantal actinische keratosen op gelaat, scalp, voorarmen en handen gebeurde door klinische inspectie en palpatie, wat deze uitkomstmaat sterk onderhevig maakt aan **interobservervariatie**. Er was een ongelijke studie-uitval (4 in de placebo- en 10 in de nicotinamidegroep) wat de intention-to-treat-analyse vertekend kan hebben (5). Voor elke vergelijking tussen de nicotinamide- en de placebogroep deed men een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met studiecentrum en voorgeschiedenis van huidkanker.

### **Interpretatie van de resultaten:**

In deze studie zag men bij hoogrisicopatiënten na één jaar toediening van 500 mg nicotinamide tweemaal daags versus placebo 23% minder nieuwe niet-melanoom huidkankers ontstaan. Belangrijk is hierbij op te merken dat het verschil niet meer significant was wanneer we het aantal BCC's en SCC's apart beschouwen. Waarschijnlijk is er te weinig power voor deze subgroepanalyse. Tijdens de 12 maanden behandeling zag men ook statistisch significant minder (precancereuze) actinische keratosen in de nicotinamidegroep. Dit gunstige effect van nicotinamide werd eerder al aangetoond bij patiënten met actinische keratosen. In twee RCT's zag men na vier maanden een statistisch significante daling in actinische keratosen (primaire uitkomstmaat), alsook in basaalcel- en spinocellulaire carcinomen (secundaire uitkomstmaat) (6).

Het gaat om een Australische studie met patiënten die gemiddeld 8 huidkankers in de voorbije 5 jaar ontwikkelden. Deze resultaten zijn bijgevolg niet te extrapoleren naar populaties met een lager risico. Zes maanden na het stopzetten van de behandeling zag men geen statistisch significant verschil meer in het voorkomen van niet-melanoomkankers tussen beide groepen. Dit doet vermoeden dat de behandeling levenslang zal moeten voortgezet worden. Verder onderzoek naar het effect en de veiligheid op lange termijn is dus noodzakelijk.

## **Besluit van Minerva**

Op basis van deze studie kunnen we besluiten dat tweemaal daags 500 mg nicotinamide veilig en werkzaam is voor de chemopreventie van huidkanker bij hoogrisicopatiënten. Verder onderzoek naar het effect en de veiligheid van deze molecule op lange termijn bij patiënten met een lager risico van huidkanker is dus noodzakelijk.

## **Voor de praktijk**

De Duodecim-richtlijn beveelt aan om als preventie voor basocellulaire en spinocellulaire carcinomen onder meer blootstelling aan de zon te vermijden, bv. door het gebruik van zonwering, beschermende kledij en een hoed met brede rand (7). Deze studie toont aan dat hoogrisicopatiënten met een belangrijke voorgeschiedenis van huidkanker of actinische keratose baat kunnen hebben bij een dagelijkse inname van 2x500 mg nicotinamide. Dit vitamine B<sub>3</sub>-supplement is vrij te verkrijgen en relatief goedkoop.

### **Referenties**

1. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
2. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-51.
3. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9. Erratum in: *Lancet* 1999;354:1038.
4. Park J, Halliday GM, Surjana D, Damian DL. Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. *Photochem Photobiol* 2010;86:942-8.
5. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
6. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012;132:1497-500.
7. Maligne epidermale huidtumoren (basocellulair carcinoom en plaveiselcelcarcinoom). *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 24/9/2013; laatste review: 24/10/2014.