

Gemberwortel als adjuvans tegen nausea en braken door chemotherapie?

Referentie

Crichton M, Marshall S, Isenring E, et al. Effect of a standardized ginger root powder regimen on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Acad Nutr Diet* 2024;124:313-330.e6. DOI: 10.1016/j.jand.2023.09.003

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten die chemotherapie krijgen het effect op nausea en braken gerelateerde levenskwaliteit van een toegevoegd gestandaardiseerd gemberwortelpreparaat in vergelijking met placebo?

Achtergrond

De therapeutische werkzaamheid van gemberwortel kwam reeds eerder aan bod in Minerva. In een systematische review en meta-analyse bleek gember versus placebo effectief te zijn in de bestrijding van pijn bij patiënten met migraine. De klinische relevantie van dit verschil was echter onduidelijk, de gemberpreparaten waren weinig concreet gedefinieerd en over het effect op nausea en braken werd niet gerapporteerd (1,2). Uit experimenteel onderzoek weten we echter dat gember anti-emetische eigenschappen vertoont via verschillende biochemische pathways (3). Vandaar de interesse voor het gebruik van gember als bijkomende behandeling voor nausea en braken bij personen onder chemotherapie. Zo toonde een meta-analyse van 18 studies aan dat het gebruik van gemberpreparaten meteen voor of na de start van chemotherapie de kans op acuut braken met 60% verminderde vergeleken met placebo. Nausea en braken in de periode na chemotherapie bleken echter niet af te nemen (4). De meta-analyse wees echter ook op een aantal methodologische zwaktes van de geïncludeerde studies: onduidelijk beschreven gemberpreparaten en onvoldoende duidelijkheid over de gebruikte dosis en de posologie. Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie hield rekening met deze tekortkomingen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- op de kankerafdelingen van twee grootstedelijke ziekenhuizen in Queensland (Australië) rekruteerde men volwassen patiënten, die zowel fysiek als cognitief normaal functioneerden, en voor de eerste keer behandeld zouden worden met een matig tot sterk emetogene chemotherapie
- exclusiecriteria: gelijktijdige behandeling met radiotherapie, zwangerschap, borstvoeding, van plan om zelf een behandeling tegen nausea op te starten zoals met gemberpreparaten, voorgeschiedenis van ongewenste effecten voor gember, slikproblemen, nausea en braken door andere oorzaken, >14 alcoholconsumpties per week, trombocytopenie, galstenen of leverziekten (waaronder leverkanker), gebruik van warfarine, anticoagulantia, hypoglycemische medicatie, insuline, cyclosporine, tacrolimus, NSAID's
- uiteindelijke inclusie van 103 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59 (SD 8) jaar; 68% vrouwen; met borstkanker (43%), longkanker (18%), een lymfoom (17%), een digestieve (5%), urogenitale (5%), gynaecologische (5%) of andere (7%) kanker, in 26% van de gevallen gemetastaseerd, en waarvoor men voor de geplande chemotherapie reeds antibraakmiddelen had voorgeschreven (verschillende combinaties van 5HT₃-antagonisten, steroïden, dopamine D₂-antagonisten, NK₁-antagonisten).

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- actieve groep (n=52) nam viermaal per dag een capsule met een gestandaardiseerd gemberpreparaat (300 mg gemberwortelpoeder waarvan 21 mg bioactieve substanties (5% gingerolen en 2% shogaolen)
- controlegroep (n=51) nam viermaal per dag een capsule met placebo (150 tot 200 mg microkristallijn cellulose)
- de inname van de capsules begon op dag 1 van de chemotherapie en werd daarna nog 4 dagen voortgezet; men herhaalde dit schema tijdens 3 cycli van chemotherapie
- deelnemers mochten hun normale dieet voortzetten en er waren geen restricties in gebruik van de voorgeschreven antibraakmiddelen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van chemotherapie geïnduceerde nausea gerelateerde levenskwaliteit, gemeten met de **Functional Living Index Emesis 5-Day Recall (FLIE-5DR)** voor het starten van de chemotherapie en 4 dagen na de start van de chemotherapie
- secundaire uitkomstmaten: chemotherapie geïnduceerde braken gerelateerde en nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit (gemeten met FLIE-5DR), gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, incidentie en ernst van nausea, incidentie en aantal episodes van braken, vermoeidheid, nutritionele status, depressie en angst, ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse
- voor de verschillen tussen de groepen over de 3 cycli heen gebruikte men een **Mixed Analysis of Variance with Repeated Measures (RMANOVA)**; de effectgrootte werd uitgedrukt in **partial η^2** .

Resultaten

- 70 van de 103 patiënten ondergingen de 3 geplande cycli (33 in de placebogroep en 37 in de gembergroep)
- voor de primaire uitkomstmaat: minder afname van chemotherapie geïnduceerde nausea gerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie in de gember- versus de controlegroep (**partial η^2 =0,09; p=0,003**)
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - minder afname van chemotherapie geïnduceerde brakengerelateerde en nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie in de gember- versus de controlegroep (respectievelijk **partial η^2 =0,09; p=0,002** en **partial η^2 =0,11; p<0,001**)
 - geen verschil tussen beide groepen in incidentie en ernst van nausea 12 tot 24 uur na chemotherapie; 4 dagen na de chemotherapie was met gember versus placebo de incidentie van nausea lager in cyclus 3 (49% versus 79%; p=0,002) en was ook de ernst van nausea minder over alle cycli heen (**partial η^2 =0,09; p=0,003**)
 - 4 dagen na de chemotherapie was met gember versus placebo de incidentie van braken lager in cyclus 2 (4% versus 27%; p=0,001) en cyclus 3 (2% versus 23%; p=0,001) en waren er ook minder episodes van braken over alle cycli heen (**partial η^2 =0,08; p=0,003**)
 - 5 tot 8 dagen na de chemotherapie was er minder moeheid in de gember- versus de placebogroep (**partial η^2 =0,09; p=0,002**); tussen beide groepen was er geen verschil in depressie en angst 12 uur tot 24 uur na chemotherapie en evenmin in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie
 - geen statistisch significante verschillen in voedingsstatus tussen beide groepen
 - geen ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan gember of placebo; wel meer milde ongewenste gastro-intestinale effecten gerelateerd aan gember dan aan placebo (13

versus 7), met vooral reflux (18% versus 2%) dat eenmalig tot stopzetting van de studie leidde.

Besluit van de auteurs

Gember is een veilige toegevoegde behandeling bij anti-emetica om nausea en braken door chemotherapie te bestrijden en de levenskwaliteit tijdens een behandeling met chemotherapie te verhogen. Toekomstig onderzoek naar de optimale posologie is nodig.

Financiering van de studie

Subsidie van het Cancer Council Queensland Research Project.

Belangenconflicten van de auteurs

De studie maakt deel uit van het doctoraatswerk van een van de auteurs en dat doctoraat werd financieel ondersteund met een *Commonwealth Government of Australia Scholarship*.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze studie maakten de auteurs gebruik van een robuuste methodologie en hielden ze zich strikt aan de *Consolidated Standards of Reporting Trials Statement* en de *Template for Intervention Description and Replication Checklist* voor de rapportering (6,7). De onderzoekers includeerden patiënten met degelijk omschreven in- en exclusiecriteria. De steekproefgrootte werd berekend op basis van de resultaten van een pilootstudie en hield rekening met een studie-uitval van 30% (8). Men bereikte echter niet het vooropgestelde aantal van 300 deelnemers, waarschijnlijk omdat de chemotherapieschema's van de pilootstudie wijzigden in de tijd. De auteurs deden wel een post-hoc powerberekening en kwamen tot de conclusie dat er 94% power was om de nulhypothese voor de primaire uitkomstmaat te verwerpen. Bij de randomisatie stratificeerde men voor emetogeniteit van de chemotherapie (matig (60%) of sterk (40%)), geslacht, leeftijd (jonger dan 55 jaar en 55 jaar of ouder) en ziekenhuis. Dergelijke stratificatie is belangrijk voor zo'n kleine steekproef. Daarnaast blindeerde men randomisatie en toewijzing op een correcte manier. De onderzoekers gebruikten een sterk gestandaardiseerd gemberpreparaat. Niet minder dan 10 verschillende shogaolen en gingerolen werden kwantitatief bepaald als actieve fractie in het poeder. Ook tijdens de studie controleerde men regelmatig de stabiliteit van het preparaat. Zowel de actieve als de placebotabletten werden extra ingekapseld om er volledig vergelijkbaar uit te zien. Toch identificeerden meer patiënten gember dan placebo (34% versus 11%; $p=0,013$), voornamelijk door het ontwaren van geur en smaak bij het 'opboeren'. Dat kan tot een detectiebias in de evaluatie van nausea geleid hebben, zowel in positieve zin (omdat men weet heeft van een actief product) als in negatieve zin (omdat men een afkeer heeft voor de smaak van gember). Niet alleen het preparaat maar ook de posologie (1,2 g wortelpoeder), duur van de inname (5 dagen, te beginnen op de eerste dag van de chemotherapie) en het aantal opeenvolgende cycli waren goed afgelijnd. Dat is een belangrijke sterkte tegenover eerder uitgevoerde studies met gember (1,2,4). Voor de uitkomstmeting gebruikte men gevalideerde zelfgerapporteerde schalen en voor elke schaal bepaalde men specifieke meetmomenten. De analyse gebeurde volgens *intention to treat* met imputatie van ontbrekende gegevens. Omwille van het grote aantal vergelijkingen werd de p-waarde voor statistische significantie aangepast met de **Bonferroni correctie** tot $p \leq 0,003$. Men gebruikte terecht een variantieanalyse om het verschil tussen de groepen te bepalen over de verschillende cycli heen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze studie tonen een statistisch significante matige verbetering van de levenskwaliteit gerelateerd aan nausea en braken 4 dagen na het starten van chemotherapie. Het gemiddelde verschil op de FLIE-5DR-schaal tussen beide groepen was echter alleen statistisch significant in de tweede en derde cyclus, wat de robuustheid van het globale effect verzwakt. Volgens

de auteurs zijn de resultaten voor nausea en voor nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit klinisch relevant. Hoe komen ze tot dit besluit? In elke cyclus zien we dat de gemiddelde score voor nausea gerelateerde levenskwaliteit na 4 dagen ongeveer 54 bedroeg in de gembergroep tegenover ongeveer 45 in de placebogroep. Hetzelfde geldt voor levenskwaliteit in het kader van nausea & braken (gemiddelde score ≥ 108 in de gembergroep en < 108 in de placebogroep), maar niet voor levenskwaliteit gerelateerd aan braken alleen (gemiddelde score ≥ 54 voor elke cyclus, zowel in de gember- als in de placebogroep). Omdat een score ≥ 54 (of ≥ 108) wijst op ‘geen invloed op de levenskwaliteit’ spreken de auteurs van een klinisch relevant effect van gember op de levenskwaliteit gerelateerd aan nausea of aan de combinatie nausea en braken als gevolg van chemotherapie. Behalve de invloed op levenskwaliteit onderzochten de auteurs ook de incidentie en de ernst van nausea. Voor beide parameters zag men een statistisch significante daling in de gembergroep (respectievelijk in cyclus 2 en cyclus 3). In cyclus 2 en cyclus 3 zag men ook een statistisch significante daling van de incidentie en het aantal episodes van braken in de gembergroep. Op basis van hun professioneel oordeel beschouwen de onderzoekers de resultaten op vlak van incidentie van nausea en braken als klinisch relevant. Door het lage aantal gevallen was dit niet zo voor episodes van braken. Omdat er vooraf geen minimale klinisch relevante verschillen gedefinieerd werden, stellen we deze conclusies van de auteurs echter in vraag. We mogen wel besluiten dat de resultaten van nausea en braken consistent zijn met de resultaten van de FLIE-5DR-schaal.

Tot slot kunnen we nog vermelden dat de therapietrouw hoog was: 73% van de patiënten namen 3 tot 4 capsules met gember per dag, tegenover 85% in de placebogroep. Mogelijk staat dit in verband met het geringe aantal ongewenste effecten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In een JBI-richtlijn op Ebpracticenet stelt men dat gember beschouwd kan worden als een adjuvante therapie bij standaard gebruik van anti-emetica om acuut braken door chemotherapie onder controle te houden (GRADE B) (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een gestandaardiseerd preparaat van gemberwortelpoeder als aanvulling op de gebruikte anti-emetica bij patiënten die chemotherapie krijgen, de levenskwaliteit gerelateerd aan chemotherapie-geïnduceerde nausea (en braken) statistisch significant matig verbetert ten opzichte van placebo. Deze resultaten zijn consistent met de resultaten voor incidentie van nausea en braken. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van het effect van gember in verschillende dosissen en toedieningsschema's voor deze indicatie is noodzakelijk.

Referenties zie website.