

Folia Pharmacotherapeutica februari 2023

## Geen plaats voor vitamines in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker

De evidentie over de voor- en nadelen van vitamines en mineralen in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker werd opnieuw geanalyseerd<sup>1</sup>. Het gaat om de evidentie bij gezonde, niet-zwangere volwassenen zonder bekende tekorten. Op basis van deze analyse heeft de *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) haar aanbevelingen herzien.

De USPSTF maakt een **aanbeveling tegen het gebruik van vitamine E- en van bètacaroteen-supplementen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker**: ze hebben geen beschermend effect en suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op **longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker**.

De USPSTF besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitamines dan bètacaroteen en vitamine E onvoldoende gegevens zijn om de risico-batenverhouding te bepalen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen of kanker.

Cardiovasculaire aandoeningen en kanker zijn de belangrijkste doodsoorzaken in de Verenigde Staten. Vitamines en mineralen werden voorgesteld om deze aandoeningen te voorkomen. Op basis van theoretische gegevens wordt aan deze supplementen een antioxiderende werking of beschermende werking tegen bepaalde vormen van kanker toegeschreven, waarvoor veel aandacht is in de media. Observationale gegevens hebben een link gesuggereerd tussen hogere plasmaspiegels van bepaalde vitamines en lagere incidentie van cardiovasculair lijden en kanker. De kostprijs van supplementen is hoog, en het is belangrijk te weten wat de evidentie is dat supplementen met vitamines en mineralen cardiovasculaire ziekten en kanker voorkómen<sup>2</sup>.

### Vitamines en mineralen voor de primaire preventie van cardiovasculaire ziekten en kanker, en hun ernstige ongewenste effecten: een geactualiseerde analyse van de evidentie

De evidentie voor de voor- en nadelen van vitamines en mineralen bij **gezonde, niet-zwangere volwassenen zonder bekende tekorten** werd opnieuw geanalyseerd. Sinds de laatste analyse in 2014 werden 52 bijkomende studies geïnccludeerd.<sup>1</sup> De belangrijkste uitkomstmaten waren:

- effect op mortaliteit
- primaire preventie van cardiovasculaire events
- primaire preventie van kanker
- ernstige ongewenste effecten.



- Er werden voornamelijk **gerandomiseerde gecontroleerde studies** (RCT's) geïnccludeerd. Voor de evaluatie van ernstige ongewenste effecten werden ook **observationale studies** geïnccludeerd.
- Om de voordelen van de supplementen te beoordelen, werden chronisch zieke volwassenen geëxcludeerd, met uitzondering van volwassenen met hoge bloeddruk, afwijkende lipidenwaarden of type 2-diabetes. Voor de evaluatie van de mogelijke risico's werden enkel niet-chronisch zieke volwassenen geïnccludeerd. De meerderheid van de deelnemers was blank.

### De Amerikaanse *US Preventive Services Task Force* USPSTF heeft op basis van deze analyse haar aanbevelingen van 2014 herzien:<sup>3</sup>

- de USPSTF maakt een aanbeveling tegen het gebruik van vitamine E- en van bètacaroteen-supplementen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker: ze hebben geen beschermend effect en suppletie met bètacaroteen geeft een mogelijk verhoogd risico op longkanker, vooral bij mensen met een hoog risico op longkanker.

- de USPSTF besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitaminen dan vitamine E en bètacaroteen onvoldoende gegevens zijn om de risico-batenverhouding te beoordelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

**We geven hier enkele details over de evidentie voor bètacaroteen (een precursor van vitamine A), vitamine A en vitamine E (tocoferol) : voor deze vitaminen is er voldoende evidentie beschikbaar is om de risico-batenverhouding te beoordelen.**

## Evidentie voor bètacaroteen (alleen of in combinatie met vitamine A) en vitamine A

### Geen beschermend effect, integendeel mogelijk nadelig effect op longkanker en cardiovasculaire mortaliteit

Uit de analyse blijkt dat suppletie met bètacaroteen (alleen of in combinatie met vitamine A) of met vitamine A geen preventief effect heeft op cardiovasculaire aandoeningen, kanker en mortaliteit.

Suppletie wordt zelfs in verband gebracht met een mogelijk paradoxaal risico:

- Er is een verhoogd risico van **longkanker** (OR 1,20 [95% BI 1,01 tot 1,42]). De sterkste evidentie van een verhoogd risico kwam uit studies bij patiënten met een verhoogd risico van longkanker zoals rokers en personen die in kader van hun werk waren blootgesteld aan asbest.
- Er is ook een verhoogd risico van **cardiovasculaire mortaliteit** (OR 1,10 [95% BI 1,02 tot 1,19]).
- Het risico van **all-cause mortaliteit** was 1,06 (95% BI 1,00 tot 1,12). Wanneer de analyse ook de RCT met vitamine A-supplementen alleen includeerde, was het risico van all-cause mortaliteit statistisch significant verhoogd (OR 1,06 [95% BI 1,01 tot 1,12]).



Zes RCT's (n = 112 820) met bètacaroteen werden geïnccludeerd. De studies onderzochten een dosis van 20-50 mg bètacaroteen per dag. Eén van deze studies onderzocht de combinatie bètacaroteen + vitamine A (25 000 IE/dag). Ook werd 1 RCT met vitamine A alleen geïnccludeerd.

### Andere risico's

De review vond een statistisch significant risico van carotenemie (oranje verkleuring van de huid) bij gebruik van bètacaroteen. Slechts één RCT toonde een statistisch significant risico van gastro-intestinale stoornissen.



Zeven RCT's (n = 112 820) en één prospectieve cohortstudie (n = 121 700) werden geïnccludeerd om de risico's van bètacaroteensupplementen te beoordelen. Twee RCT's (n = 20 611) en twee prospectieve cohortstudies (n = 156 403) werden geïnccludeerd om de risico's van supplementen met vitamine A alleen te beoordelen.

## Evidentie voor vitamine E

### Geen beschermend effect

De analyse toont geen verband tussen het gebruik van vitamine E en all-cause mortaliteit (OR 1,02 [95% BI 0,97 tot 1,07]). Dit geldt ook voor cardiovasculaire events (OR 0,96 [95% BI 0,90 tot 1,04]) en kanker (OR 1,02 [95% BI 0,98 tot 1,08]).



Negen RCT's (n = 116 468) met vitamine E-supplementen werden geïnccludeerd. De doses varieerden van 50 tot 300 mg/dag gedurende 3 tot 10 jaar, met een follow-up van 3 tot 24 jaar.

### Risico's: misschien heel geringe toename van hemorragisch CVA

Van de vier RCT's die hemorragisch CVA of overlijden ten gevolge van hemorragisch CVA rapporteerden, toonden twee studies een statistisch significante toename van deze zeldzame events (incidentie van 0,5% in de vitamine E-groep versus 0,3% in de placebogroep).<sup>1</sup> Voor andere ongewenste effecten vonden de beschikbare studies geen evidentie van een verhoogd risico.



**Zeven** RCT's (n= 115 576) en twee prospectieve cohortstudies (n= 149 043) werden geïncludeerd om de risico's van vitamine E-supplementen te beoordelen.

## Wat zegt het Repertorium over de plaats van vitamine A en vitamine E?

### Vitamine A: risico van hypervitaminose A en teratogeen effect; supplementen alleen bij vetmalabsorptie

Langdurig overmatig gebruik van vitamine A kan leiden tot hypervitaminose A (*chronische toxiciteit*). Symptomen van hypervitaminose A zijn o.a. intracraniale hypertensie, retinopathie en hyperostose (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).

Supplementen worden alleen aangeraden bij patiënten met **cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie** zoals mucoviscidose (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).

Opgelet, in te hoge dosering is vitamine A teratogeen. **Inname van hoge doses vitamine A** (totale daginname van meer dan 10 000 IE in de voeding en als supplement) is **gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap**. Er werd geen nadelig effect vastgesteld voor lagere doses (zie Repertorium 14.2.1.1 Retinol (vitamine A)).

### Vitamine E: supplementen alleen bij vetmalabsorptie

De opname van vitamine E is afhankelijk van heel wat factoren (eten van vetzuren, roken, genetische aanleg, ziekten, ...). Kwantitatieve aanbevelingen zijn dus moeilijk te stellen.

Een gezonde en gevarieerde voeding zorgt voor voldoende vitamine E.

Supplementen van vitamine E worden daarom alleen aangeraden bij patiënten met **cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie** zoals mucoviscidose (zie Repertorium 14.2.1.3.).

## Conclusie

De USPSTF maakt een **aanbeveling tegen het gebruik van bètacaroteen en van vitamine E-supplementen** in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker: ze hebben geen preventief effect, en voor bètacaroteen is er evidentie dat het risico van longkanker bij patiënten met risicofactoren is verhoogd. De *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) besluit dat er voor supplementen met multivitaminen of met andere vitamines dan vitamine E en bètacaroteen **onvoldoende** gegevens zijn om de risicobatenverhouding te beoordelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en kanker.

## Bronnen

1 O'Connor EA, Evans CV, Iyler I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, Lin JS. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 Jun 21;327(23):2334-47. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793447>

2 Jia J, Cameron NA, Linder JA. Multivitamins and Supplements—Benign Prevention or Potentially Harmful Distraction?. *JAMA*. 2022 Jun 21;327(23):2294-5.

3 Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmsow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Jaén CR, Kubik M. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022 Jun 21;327(23):2326-33. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2793446>

### **Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.