

Wel of geen vitaminen ter bescherming van hart en bloedvaten bij vrouwen?

● Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine C, vitamine E en bèta-caroteen, alleen of in combinatie, ter preventie van hart- en vaataandoeningen bij vrouwen met minstens drie cardiovasculaire risicofactoren of met een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis?

Duiding

G. Laekeman

Bespreking van

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and Beta Carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8. (Women's Antioxidant Cardiovascular Study - WACS)

Achtergrond

Een dieet met veel fruit en groenten, dus rijk aan antioxidanten, zou beschermen tegen coronaire hartziekte en CVA. De resultaten van gerandomiseerde studies waarbij deze vitaminen als supplement werden toegediend waren eerder teleurstellend¹. Vitamine C werd nooit eerder afzonderlijk onderzocht.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen ≥ 40 jaar oud, postmenopauzaal, zonder zwangerschapswens
- voorgeschiedenis van een cardiovasculaire ziekte of minstens drie cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, familiale voorgeschiedenis van myocardinfarct op jonge leeftijd (<60 jaar), BMI > 30, actief roken
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van kanker, ernstige niet-cardiovasculaire morbiditeit, gebruik van anticoagulantia
- inclusie van 8 171 vrouwen; gemiddelde leeftijd van 60,6 ($\pm 8,8$) jaar
- gemiddelde BMI: 30,3 ($\pm 6,7$); 16% was roker
- 5 238 (64%) hadden reeds een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt
- 2 933 (36%) hadden drie of meer cardiovasculaire risicofactoren, 19% had diabetes.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie
- de vrouwen kregen volgens een 2 x 2 x 2 **factorieel design** vitamine C (500 mg per dag), vitamine E (600 I.E. per twee dagen), bèta-caroteen (50 mg per twee dagen) toegediend
- uiteindelijk waren er 8 groepen van elk ongeveer 1 020 vrouwen die aan het ene uiterste drie actieve producten en aan het ander uiterste drie placebo's kregen
- gedurende gemiddeld 9,4 jaar werden via jaarlijks opgestuurde vragenlijsten of telefoongesprekken therapietrouw, ongewenste effecten en medische gebeurtenissen opgevolgd
- overlijden werd via familieleden of via het nationaal register opgespoord.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **samengesteld eindpunt** van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (myocardinfarct, CVA, coronaire revascularisatieprocedures zoals CABG en PTCA)
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct, CVA, coronaire revascularisatieprocedures zoals CABG en PTCA en mortaliteit afzonderlijk
- **analyse volgens intention to treat.**

Resultaten

- 1 450 vrouwen maakten een cardiovasculaire gebeurtenis door of stierven omwille van een cardiovasculaire oorzaak (primaire uitkomstmaat)
- in totaal stierven er 995 vrouwen (395 omwille van een cardiovasculaire oorzaak)
- monotherapie met vitamine C, vitamine E en bèta-caroteen versus placebo leidde niet tot significante verschillen in primaire en secundaire eindpunten
- in de subgroep van vrouwen met een voorgeschiedenis van cardiovasculair accident beschermde monotherapie met vitamine E wel tegen een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis (RR 0,89; 95% BI 0,79 tot 1,00; p=0,04)
- de combinatie van vitamine C + vitamine E versus placebo leidde tot minder gevallen van CVA (RR 0,69; 95% BI 0,49 tot 0,98; p=0,04)
- in de groepen behandeld met vitaminen traden niet meer ongewenste effecten op dan met placebo, behalve voor bèta-caroteen: een lichte toename van gastrointestinale stoornissen (RR 1,06; 95% BI 1,00 tot 1,11; p=0,05).

Conclusie van de auteurs

Er is geen effect van vitamine C of E of bèta-caroteen op het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen bij vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico.

Financiering: de studie werd gesponsord door het 'National Heart Lung and Blood Institute'. De vitaminepreparaten werden geleverd door de firma's LaGrange en BASF.

Belangenvermenging: de firma's LaGrange en BASF kwamen niet tussen in het verloop van het onderzoek. Belangenvermenging van de auteurs wordt niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

In- en exclusiecriteria worden duidelijk gedefinieerd. Het randomiseringsproces wordt duidelijk beschreven. De patiënten in de acht groepen hebben vergelijkbare basiskarakteristieken. Primaire en secundaire eindpunten worden ondubbelzinnig vermeld. Tabellen en figuren geven een duidelijk beeld van de resultaten.

De auteurs leggen de grens voor therapietrouw bij inname van tenminste 2/3 van de studiemedicatie. De gemiddelde therapietrouw bedraagt 68% na 8 jaar. Deze grens is aanvaardbaar, gezien de lange studieperiode. Er wordt geen powerberekening uitgevoerd.

Bespreking van de resultaten

Alleen de combinatie vitamine C + E heeft ten opzichte van placebo een relatieve vermindering van CVA tot gevolg. Het betrouwbaarheidsinterval van dit resultaat nadert echter "1" en de absolute waarde wordt niet vermeld. Bij randomisatie werd de onderzoekspopulatie niet gestratificeerd en voor de subgroepanalyse werd er geen powerberekening uitgevoerd. De klinische relevantie van deze secundaire uitkomstmaat is dus uiteindelijk zeer gering, net zoals het significante voordeel van vitamine E bij vrouwen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

De auteurs nuanceren de negatieve resultaten door de zwakke therapietrouw aan te halen. Alleen voor vitamine E geeft correctie voor therapietrouw een significante reductie van 13% voor het primaire eindpunt (RR 0,87; 95% BI 0,76 tot 0,99; p= 0,04).

Ook hier kunnen we ons echter afvragen of dergelijke analyse enige statistische en klinische waarde heeft. De diverse resultaten vragen dan ook om nieuw, meer specifiek opgezet onderzoek.

Andere studies

De resultaten van de WACS komen overeen met vroeger onderzoek naar het effect van vitamine E, zowel in primaire als in secundaire cardiovasculaire preventie. Bij 40 000 gezonde vrouwen zag men na 10 jaar gebruik van vitamine E geen daling in de primaire samengestelde uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte)². In het tweede luik van de HPS-studie kon men met antioxidantia (vitamine E, C en bèta-caroteen) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico geen reductie van mortaliteit of morbiditeit bereiken³. Evenmin werden in de HOPE-studie bij 7 030 patiënten met diabetes of cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis significante resultaten voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte) vastgesteld. Men zag daarentegen na zeven jaar wel een significante toename in hartfalen bij gebruikers van vitamine E⁴. Ook de toename in globale mortaliteit die werd vastgesteld in een recente meta-analyse van elf studies, doet vragen rijzen over de veiligheid van hoge doses (≥400 I.E. per dag) vitamine E⁵. Met de combinatie bèta-caroteen + vitamine A werd een verhoogde mortaliteit gerapporteerd bij rokers⁶. De in de WACS gebruikte vitamine E is alfa-tocoferol acetaat. Sommige onderzoekers pleiten voor gamma-tocoferol als een sterker antioxidant. Alfa-tocoferol zou leiden tot depletie van gamma-tocoferol en daardoor minder effectief zijn⁷. Dat brengt ons bij de discussie over suppletie van antioxidanten versus natuurlijke meer gebalanceerde voorziening via gevarieerde gezonde voeding. Daarmee zitten we opnieuw in de steeds terugkerende vraag naar het nut van supplementen.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bèta-caroteen, vitamine C en vitamine E, alleen of in combinatie, geen betere bescherming geven tegen cardiovasculaire aandoeningen dan placebo, bij vrouwen na een cardiovasculair accident of met tenminste 3 cardiovasculaire risicofactoren.



1. Bjejakovic G, Nikolova D, Cluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
2. Lee IM, Cook NR, Caziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:256-65.
3. Lemiengre M. Statines en cardiovasculaire preventie: de 'Heart Protection Study'. *Minerva* 2003;2(1):8-13.
4. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.

5. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
7. Devaraj S, Jialal I. Failure of vitamin E in clinical trials: is gamma-tocopherol the answer? *Nutr Rev* 2005;63:290-3.