

Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidanta effectief?

- **Klinische vraag** Kan een vermindering van het homocysteïnegehalte door een combinatiebehandeling met foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ de incidentie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie verminderen bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico?
- **Achtergrond** Epidemiologisch onderzoek wijst op een rechtstreeks verband tussen het homocysteïnegehalte en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD - age-related macular disease). Het preventieve effect op maculadegeneratie van een verlaging van het homocysteïnegehalte (door foliumzuur en antioxidanta, zoals pyridoxine - alias vitamine B₆ - en cyanocobalamine - alias vitamine B₁₂) is nog niet onderzocht in een RCT.

Analyse

G. Laekeman
P. Chevalier

Referentie

Christen WC, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.

Bestudeerde populatie

- 5205 vrouwelijke gezondheidswerkers, minstens veertig jaar oud (gemiddelde leeftijd van 63), met voorafgaand cardiovasculair lijden of \geq drie cardiovasculaire risicofactoren, resp. 11 en 12% rokers en 44 en 45% ex-rokers in beide onderzoeksgroepen
- exclusie: AMD bij aanvang van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie; onderdeel van een grotere studie met 2 x 2 x 2 **factorieel opzet** (vitamine E of placebo, bèta-caroteen of placebo, ascorbinezuur of placebo, combinatiebehandeling of placebo) om het preventieve effect op het cardiovasculaire vlak te onderzoeken (*tabel oorspronkelijke studie-opzet: zie website*)
- interventie: combinatiebehandeling van foliumzuur 2,5 mg per dag, pyridoxinehydrochloride (50 mg per dag) en cyanocobalamine (1 mg per dag) (n= 2607) in vergelijking met placebo in de controlegroep (n= 2598)
- gemiddelde duur van behandeling en opvolging: 7,3 jaar.

Uitkomstmeting

- elke door de patiënt gerapporteerde AMD tijdens een jaarlijkse bevraging, met bevestiging in het medische dossier dat de diagnose van AMD is gesteld door een oftalmoloog na de randomisatie
- visusverlies door AMD: gezichtsscherpte \leq 20/30, bevestigd door oftalmoloog, en veroorzaakt door AMD, eveneens bevestigd door oftalmoloog.

Resultaten

- alle AMD: 55 deelnemers in de interventiegroep versus 82 in de placebogroep (gecorrigeerde RR 0,66; 95% BI van 0,47 tot 0,93; p=0,02)
- visusverlies door AMD: 26 deelnemers in de interventiegroep versus 44 in de placebogroep (RR 0,59; 95% BI van 0,36 tot 0,95; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij deze grote cohort vrouwen met hoog cardiovasculair risico een dagelijks supplement van foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine effectief is voor de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

Financiering: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Eye Institute; supplementen geleverd door firma's die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

Belangenvermenging: drie auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor diverse redenen van verschillende farmaceutische bedrijven.

1. Wiggins MN, Uwaydat SH. Age-related macular degeneration: options for earlier detection and improved treatment. *J Fam Pract* 2006;55:22-7.
2. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older europeans. The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-35.
3. Albert CM, Cook NR, Gaziano M, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. *JAMA* 2008;299:2027-36.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
5. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
6. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
7. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
8. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
9. Vitamine B6: neuropathies périphériques. *Rev Prescr* 2008;28:907.
10. Nutritional supplements for macular degeneration. *Drug Ther Bull* 2006;44:9-11.

Maculadegeneratie

De huisarts kan de diagnose van maculadegeneratie eenvoudig stellen door middel van de Amslertest¹. AMD komt frequent voor en de prevalentie stijgt met de leeftijd (20 tot 30% van de 75-plussers)¹. In een Europees onderzoek bedroeg de prevalentie bij 65-plussers 48% voor het vroege stadium (geen of minimale morfologische veranderingen) en 3,32% voor een vergevorderd stadium (atrofisch of exsudatief) met visusdaling².

Methodologische beschouwingen

De auteurs corrigeerden de resultaten voor leeftijd en voor co-behandelingen in het kader van deze studie (vitamine C, vitamine E, bèta-caroteen). De meeste vrouwen (84%) bevestigden dat ze tijdens de studie minstens 2/3 van hun supplementen innamen. Deze hoeveelheid beantwoordt niet aan de standaardnorm voor 'goede therapietrouw' (80%), die overigens niet opgenomen was in het protocol. In beide groepen nam 23% van de vrouwen voedingssupplementen met een onduidelijke samenstelling. De auteurs vermelden niet of ze een intention to treat analyse toepasten, noch het aantal vrouwen dat de studie stopzette. De oorsprong van de gebruikte vitaminepreparaten is onduidelijk en sommige auteurs kregen vergoedingen van potentieel belanghebbende firma's, wat de beoordeling van de belangenvermenging bemoeilijkt.

Interpretatie van de resultaten

In de studie onderzoekt men de incidentie van AMD bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico. De resultaten zijn in het voordeel van de interventiegroep, maar de effectgrootte is matig: de NNT over gemiddeld 7,3 jaar bedraagt ongeveer 91 voor alle AMD en 164 voor visusverlies door AMD. Het positieve effect op de incidentie wordt zichtbaar na twee jaar behandeling. Vermits het studieprotocol is opgezet voor de preventie van AMD, kunnen we niets besluiten over een eventuele vertraging van AMD. Het mogelijke verband tussen de incidentie van AMD en een lager homocysteïnegehalte (aangetoond in een substudie met 300 vrouwen), is volgens de auteurs nog onderwerp van discussie. Volgens hen kan het positieve resultaat ook te wijten zijn aan toeval en is bevestiging nodig in studies met ruimere inclusiecriteria. Eerder werd aangenomen dat een verlaging van het homocysteïnegehalte door een dergelijke combinatie van vitaminen, een gunstig cardiovasculair effect zou hebben. In de WAFACS-studie³ en in de HOPE-studie⁴ had een verlaging van het homocysteïnegehalte echter geen enkel gunstig effect op het cardiovasculaire vlak. Vermits in de hier besproken studie het cardiovasculaire risico gelijk verdeeld was in beide onderzoeksgroepen, kan dit risico op zich geen belangrijke verklarende factor zijn voor het verschil in evolutie van AMD tussen beide groepen.

Andere studies

Momenteel worden veel opties voorgesteld als preventie of behandeling van AMD. Volgens observationeel onderzoek vermindert een regelmatige inname van bèta-caroteen, vitamine C en zink via de voeding, substantieel het risico voor het ontwikkelen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵. In een literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration onderzoeken de auteurs de winst van supplementen met deze verschillende stoffen⁶. Ze besluiten dat antioxidantia en zink mogelijk een matig effect hebben op het remmen van de progressie van AMD. De gunstige resultaten zijn voornamelijk gebaseerd op één Amerikaanse studie. De auteurs wijzen op het hogere risico van longkanker door toediening van bèta-caroteen aan rokers en op het hogere risico van hartinsufficiëntie met vitamine E in het geval van diabetes of vasculaire ziekte.

Ongewenste effecten

De afzonderlijke componenten van de in deze studie gebruikte combinatie kunnen ongewenste effecten veroorzaken. Foliumzuur (1 mg per dag) verhoogt het risico van prostaatkanker⁷, heeft geen preventief effect op recidief van colorectaal adenoom en zou het risico van ernstiger adenomen verhogen⁸. Vergeten we ook niet dat bij gebruik van hoge doses of bij langdurig gebruik van normale doses, vitamine B₆ potentieel toxisch is op het vlak van perifere neuropathie⁹.

Voor de praktijk

Volgens observationeel onderzoek verdubbelt roken het risico van AMD en verlaagt het risico door consumptie van groene groenten. Het is dus verdedigbaar om deze beide stappen aan te bevelen¹⁰. Bovendien heeft een prospectieve Nederlandse cohortstudie aangetoond dat een voedingspatroon rijk aan antioxidantia (fruit, groenten, granen) een protectief effect heeft⁵. In België is er geen enkel geneesmiddel geregistreerd met een samenstelling die overeenkomt met het preparaat van de hier besproken studie. Omwille van de hoeveelheid vitamine B in deze combinatiebehandeling is volgens het Koninklijk Besluit van 25 april 1990 geen registratie als voedingssupplement mogelijk. Deze combinatie is dus alleen beschikbaar onder de vorm van een magistrale bereiding.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij een groep vrouwen met hoog cardiovasculair risico de regelmatige inname van een supplement met foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine de incidentie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie vermindert.

