



Verhoogt de inname van multivitaminen de levensverwachting?

Referentie

Loftfield E, O'Connell CP, Abnet CC, et al. Multivitamin use and mortality risk in 3 prospective US cohorts. JAMA Network Open 2024;7:e2418729. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.18729

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Kan de dagelijkse inname van multivitaminen worden geassocieerd met een daling van de mortaliteit bij gezonde volwassenen?

Achtergrond

In 2013 publiceerde Minerva een duiding over de voordelen van multivitaminen bij Amerikaanse artsen van 50 jaar en ouder. Zoals de meeste studies die de doeltreffendheid van supplementen met vitaminen en/of antioxidanten voor cardiovasculaire preventie onderzochten, kon deze studie evenmin een voordeel aantonen (1,2). In de reguliere pers bericht men regelmatig dat de Belg vaak vitaminecomplexen consumeert. Toch wijst het BCFI erop dat, met uitzondering van patiënten met malabsorptie, het gebruik ervan in onze contreien niet zinvol is (3). De motivatie voor het gebruik van multivitaminencomplexen bestaat onder andere uit het behoud of de verbetering van de gezondheid en de preventie van chronische aandoeningen (4). Gezien hun wijdverspreide gebruik is een evaluatie van hun voordelen en risico's op vlak van mortaliteit essentieel voor de volksgezondheid (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van volwassen deelnemers zonder voorgeschiedenis van kanker of ernstige chronische aandoeningen die deelnamen aan drie studies in de Verenigde Staten:
 - de NIH-AARP Diet and Health Study: cohort van 327 732 deelnemers (50-71 jaar)
 - de Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLC): cohort van 42 732 deelnemers (55-74 jaar)
 - de Agricultural Health Study (AHS): cohort van 19 660 deelnemers (>18 jaar)
- exclusie van deelnemers die via iemand anders hadden gereageerd (n=15 760); deelnemers die overleden waren voordat ze de vragenlijst ontvingen (n=42); deelnemers met zelfgerapporteerde of in hun dossier bevestigde kanker bij de start van de studie (n=50 727); deelnemers die bij de start zelfgerapporteerde diabetes, voorgeschiedenis van myocardinfarct, CVA of terminale nieraandoening hadden (n=105 871); deelnemers die een extreme calorie-inname rapporteerden (n=4 863); deelnemers van wie belangrijke covariabelen ontbraken (n=61 403)
- in totaal includeerde men 390 124 deelnemers met een mediane leeftijd (IQR) van 61,5 jaar (56,7-66,0); 216 202 mannen (55,4%); 159 692 deelnemers hadden nooit gerookt (40,9%) en 157 319 deelnemers waren hoger opgeleid (40,3%); 164 762 deelnemers overleden tijdens de follow-up.

Studieopzet

Prospectieve cohortstudie in 3 Amerikaanse studiepopulaties (5)

- blootstelling:

- o zelfgerapporteerd gebruik van multivitaminecomplexen (niet-gebruikers, niet-dagelijkse gebruikers, dagelijkse gebruikers)
 - o gegevens verzameld bij inclusie en tijdens de follow-up (na 9, 3 en 5 jaar, afhankelijk van het cohort)
- verzamelde variabelen:
 - o demografische gegevens: leeftijd, geslacht, opleiding, etnische afkomst
 - o leefstijl: BMI, roken, lichaamsbeweging, kwaliteit van voeding beoordeeld aan de hand van de **Healthy Eating Index 2015 (HEI-2015)**
 - o familiale voorgeschiedenis van kanker en gebruik van individuele supplementen
- beoordeling van de mortaliteit:
 - o deelnemers werden opgevolgd vanaf de initiële evaluatie van het gebruik van multivitaminen tot de datum van overlijden, tot studie-uitval of tot het einde van de studieperiode (NIH-AARP en AHS: 31 december 2019; PLCO: 31 december 2020); de vaststelling van overlijden gebeurde via de National Death Index; de oorzaakspecifieke mortaliteit werd bepaald aan de hand van de ICD-9 of ICD-10-code voor de onderliggende oorzaak van overlijden in de overlijdensakten; men definieerde oncologische, cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen als oorzaak voor overlijden
- analyseperiode: juni 2022 tot april 2024.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - o mortaliteit door alle oorzaken (follow-up tot 27 jaar)
- secundaire uitkomstmaten:
 - o mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen
 - o mortaliteit door kanker
 - o mortaliteit door cerebrovasculaire aandoeningen
- analyse van de associaties:
 - o berekening van hazard ratio's (HR) voor dagelijkse en niet-dagelijkse gebruik ten opzichte van geen gebruik van multivitaminen (referentiegroep), met multivariate correcties voor demografische en leefstijlfactoren
 - o stratificatie naar geslacht, leeftijd, rookstatus, BMI en voeding
 - o men berekende HR's voor de eerste 12 jaar van de follow-up (periode 1) en voor de daaropvolgende 15 jaar (periode 2).

Resultaten

- associatie tussen gebruik van multivitaminen en mortaliteit:
 - o mortaliteit door alle oorzaken:
 - eerste follow-upperiode (12 jaar):
 - dagelijks gebruik van multivitaminen: HR van 1,04 met 95% BI van 1,02 tot 1,07
 - niet-dagelijks gebruik: HR van 1,09 met 95% BI van 1,05 tot 1,13
 - tweede follow-upperiode (15 jaar):
 - dagelijks gebruik van multivitaminen: HR van 1,04 met 95% BI van 0,99 tot 1,08
 - niet-dagelijks gebruik: HR van 0,95 met 95% BI van 0,88 tot 1,02
- associatie tussen gebruik van multivitaminen en mortaliteit door specifieke oorzaken:
 - o cardiovasculaire aandoeningen:
 - dagelijks gebruik: HR van 1,06 met 95% BI van 1,01 tot 1,11
 - niet-dagelijks gebruik: HR van 1,03 met 95% BI van 0,95 tot 1,11
 - o kanker:
 - dagelijks gebruik: HR van 1,01 met 95% BI van 0,98 tot 1,05
 - niet-dagelijks gebruik: HR van 1,05 met 95% BI van 1,00 tot 1,10
 - o cerebrovasculaire aandoeningen:

- dagelijks gebruik: HR van 1,05 met 95% BI van 0,95 tot 1,16
- niet-dagelijks gebruik: HR van 1,04 met 95% BI van 0,89 tot 1,23
- subgroepanalyses:
 - hogere HR's werden waargenomen bij deelnemers <55 jaar (HR van 1,15 met 95% BI van 1,05 tot 1,26), rokers en personen met een normale BMI
 - geen significante verschillen naargelang geslacht, ras/ethniciteit of burgerlijke staat.

Besluit van de auteurs

In deze cohortstudie bij Amerikaanse volwassenen is het gebruik van multivitaminen niet geassocieerd met een voordeel op vlak van mortaliteit. Desondanks blijven veel Amerikaanse volwassenen aangeven dat ze multivitaminen gebruiken om hun gezondheid te verbeteren of te behouden.

Financiering van de studie

Deze studie werd financieel ondersteund door het National Institutes of Health Intramural Research Program, het National Institute of Environmental Health Sciences en het National Cancer Institute, en het Office of Dietary Supplements Research Scholars Award, National Institutes of Health; de financiers hadden geen rol in de opzet en de uitvoering van de studie, noch in het verzamelen, beheren, analyseren en interpreteren van de gegevens; evenmin waren ze betrokken bij de voorbereiding, de beoordeling of de goedkeuring van het manuscript, noch bij de beslissing om het manuscript in te dienen voor publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs meldden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze onderzoekers van deze studie volgen de STROBE-richtlijnen (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) voor cohortstudies. Ze zijn zeer transparant over hun gevolgde methodologie. Zo beschrijven ze in detail elke fase van hun aanpak en nemen ze strikte maatregelen om potentiële bias te beperken. Ze harmoniseerden de gegevens van verschillende cohorten, corrigeerden de analyses voor een brede waaier van (demografische, gedragsmatige en klinische) confounders en pasten robuuste statistische modellen toe. Hierbij erkennen ze de methodologische beperkingen van hun studie. Een van deze beperkingen is uiteraard de observationele aard van de studie, waardoor er geen duidelijk oorzakelijk verband tussen het gebruik van multivitaminen en mortaliteit kan vastgesteld worden. Ondanks de correcties om het effect van confounders te reduceren, blijft de kans op resterende bias bestaan omdat bepaalde variabelen niet gemeten zijn, zoals toegang tot gezondheidszorg en preventief gezondheidsgedrag. Aangezien de gegevens over het gebruik van multivitaminen afkomstig zijn van zelfrapportage houden de onderzoekers rekening met het risico van een verkeerde classificatie van blootstelling omdat men de werkelijke inname vergeten is of onderschat heeft. Deze beperking kan hebben geleid tot een vertekening of verzwakking van bepaalde waargenomen associaties. De onderzochte cohorten zijn groot, maar bestaan voornamelijk uit witte en relatief hoogopgeleide personen. Daardoor zijn de resultaten niet generaliseerbaar naar meer diverse populaties. Een andere beperking betreft een mogelijke selectiebias door de exclusie van deelnemers met ontbrekende gegevens of een voorgeschiedenis van chronische aandoeningen. Hoewel dit de interne validiteit van de studie ten goede kwam, kan het de extrapolatie van de resultaten naar de algemene populatie beperken. Tot slot geven de onderzoekers aan dat ze de cumulatieve effecten op zeer lange termijn of de complexe interacties tussen multivitaminegebruik en ander gezondheidsgedrag op mortaliteit niet konden beoordelen.

Beoordeling van de resultaten

Zoals de auteurs stellen, zijn de resultaten van deze studie in lijn met eerder onderzoek, namelijk dat van multivitaminen niet kan worden aangetoond dat ze significante voordelen hebben op vlak van mortaliteit. Het poolen van de gegevens van de drie studies versterkte de statistische power en zorgde voor een zekere robuustheid in de gecorrigeerde risicoschattingen voor de verschillende subgroepen. De interpretatie van deze resultaten wordt echter bemoeilijkt door de overwegend witte populatie in de onderzochte cohorten, gecombineerd met de exclusie van deelnemers met ontbrekende gegevens. De meerwaarde van deze studie ligt in de uitzonderlijke follow-upduur van meer dan 20 jaar. Daardoor was het mogelijk om de potentiële effecten van multivitaminen op de mortaliteit op lange termijn te beoordelen, wat vaak ontbreekt in andere studies over dit onderwerp. Bovendien verhoogt de uitzonderlijk grote omvang van het cohort, met bijna 400 000 deelnemers, de betrouwbaarheid van de resultaten en laat dit toe om nauwkeurige risicoschattingen te maken, waardoor de statistische variabiliteit afneemt en de robuustheid van de conclusies toeneemt. De onderzoekers stelden geen significante verbetering vast van de levensverwachting bij gezonde volwassenen die regelmatig multivitaminen innamen. De resultaten wijzen zelfs op een iets hoger mortaliteitscijfer bij dagelijkse gebruikers van multivitaminen gedurende de eerste 12 jaar van de follow-up. Maar dit impliceert echter niet dat multivitaminen hiervan de oorzaak zijn. Het effect is trouwens klein en uit de studie kunnen we niet concluderen of er een causaal verband bestaat. De resultaten van de subgroepenanalyse toonden iets meer uitgesproken associaties bij deelnemers jonger dan 55 jaar. Er wordt een toename van 15% van het mortaliteitsrisico in deze leeftijdsgroep gesuggereerd. Deze observatie roept een aantal vragen op: gaat het hier om een echt biologisch mechanisme of is het eerder een statistisch artefact als gevolg van niet-gemeten confounders? De auteurs geven geen definitieve verklaring voor deze heterogeniteit in de resultaten. Het is mogelijk dat gezondheidsgedrag, specifieke motivaties voor het gebruik van multivitaminen of selectiebias specifiek voor deze jongere populatie, de resultaten hebben beïnvloed. Verder onderzoek is nodig om inzicht te krijgen in de onderliggende mechanismen.

Deze studie opent interessante perspectieven voor toekomstig onderzoek. Een exploratie van de mogelijke impact van multivitaminen op mortaliteit bij populaties met multiple comorbiditeit en verhoogde kwetsbaarheid zou bijzonder relevant zijn. Zoals gezegd waren de deelnemers aan deze studie overwegend wit en relatief hoog opgeleid. Samen met andere kenmerken van deze populatie zoals een lager percentage rokers bij gebruikers van multivitaminen of een betere score op de index voor gezond eten, kan dit suggereren dat deze groep gemiddeld een gunstiger gezondheidsgedrag vertoont. Misschien zouden kwetsbare personen die mogelijk minder aandacht besteden aan de positieve effecten van een gezonde levensstijl en evenwichtige voeding, wel baat kunnen hebben bij suppletie. Deze gerichte aanpak zou kunnen bijdragen aan een beter inzicht in de rol van multivitaminen binnen specifieke contexten met verhoogde voedings- of metabolische behoeften.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority, oftewel EFSA) formuleerde specifieke aanbevelingen met betrekking tot de consumptie van multivitaminen-supplementen. De EFSA benadrukt dat deze supplementen voedingsstoffen in geconcentreerde vorm bevatten, met name vitaminen en mineralen, die bedoeld zijn als aanvulling op de normale voeding. Ze beklemtoont bovendien dat het belangrijk is om de vastgelegde veilige bovengrenzen van elk nutriënt niet te overschrijden om ongewenste effecten op de gezondheid te voorkomen (6).

Besluit van Minerva

Deze cohortstudie met 390 124 Amerikaanse volwassenen zonder kanker en zonder voorgeschiedenis van belangrijke chronische aandoeningen vond geen bewijs voor een hogere levensverwachting bij gezonde volwassenen die regelmatig multivitaminen gebruiken. We kunnen niet uitsluiten dat het dagelijks gebruik van multivitaminen mogelijk wel geassocieerd is met andere gezondheidsuitkomsten die gerelateerd zijn aan veroudering. Voordat we definitieve conclusies kunnen trekken, moeten deze

resultaten bevestigd worden in andere cohorten en contexten. Daarna kan men nieuwe studies overwegen die de impact van een levenslange inname van multivitaminen onderzoeken, alsook het potentiële effect in populaties met een specifieke comorbiditeit die mogelijk baat hebben bij suppletie.

Referenties

1. La rédaction Minerva. Multivitaminen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij mannen ouder dan 50 jaar? Minerva Duiding 28/05/2013.
2. Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1751-60.
3. BCFI. Vitaminen. Beschikbaar op: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/15?frag=16857>
4. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson W, et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2022;327:2326-33. DOI: 10.1001/jama.2022.8970
5. Loftfield E, O'Connell CP, Abnet CC, et al. Multivitamin use and mortality risk in 3 prospective US cohorts. *JAMA Network Open* 2024;7: e2418729. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.18729
6. Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (efsa). Food supplements.
Url: <https://www.efsa.europa.eu/nl/topics/topic/food-supplements>