

Antioxidanter som profylakse: effekt på mortalitet

Christian Gluud

Cochrane Hepato-Biliary Gruppen,

Copenhagen Trial Unit (CTU),

Center for klinisk interventionsforskning

Rigshospitalet

Oversigt

1 Baggrund

2 Begrænsninger – kun primær og sekundær prevention

3 Forebyggelse af gastrointestinal (GI) kræft?

4 Forebyggelse af død?

Oversigt

1 Baggrund

2 Begrænsninger – kun primær og sekundær prevention

3 Forebyggelse af gastrointestinal (GI) kræft?

4 Forebyggelse af død?

BAGGRUND



- ✍ **Frugt og grøntsager forekommer at være gavnlige – men hvilke dele af dem?**
- ✍ **Antioxidante vitaminer og sporstoffer har tiltrukket sig den største opmærksomhed**
- ✍ **Antioxidanter kan beskytte mod 'oxidativ stres', som kan være en sygdomsmekanisme**

BAGGRUND

- ✍ En sund, varieret kost giver tilstrækkeligt med antioxidanter – men 1/3 tager antioxidante kosttilskud
- ✍ Brugen af kosttilskud er steget i de sidste 30 år – siden industrien dannede deres kriminelle 'vitamin kartel'
- ✍ Marked på over \$ 20 milliarder årligt



PRÆKLINISKE STUDIER

- ✍ **Utallig undersøgelser støtter at antioxidanter har gavnlige effekter på potentielle sygdomsfremkaldende processer**
- ✍ **En række prækliniske studier er fyldt med systematiske og tilfældige fejl!**

PRAEKLINISKE STUDIER

✍ **Inhibition of reactive oxygen species formation in cells decrease the life span of nematodes**

✍ **Schulz et al. Cell Metabolism
2007;6(4):280-293.**

PRAEKLINISKE STUDIER

- ✍ **Vitamin A (retinol) and vitamin C (ascorbic acid) exhibited a strong prooxidant activity under hyperoxia and shortened life span of *Drosophelia melanogaster***
- ✍ **Bahadorani et al., J of Gerontology 2008; 63A; 35-42**

BAGGRUND

**Effekten af antioxidante kosttilskud
rapporteret i observationelle studier og
kliniske forsøg har været modstridende**

- **De observationelle studier har oftest
støttet at de gavner**
- **De randomiserede forsøg har været
neutrale!**

Evidens hirakiet

Ia Meta-analyse af flere randomiserede forsøg

Ib Et randomiseret forsøg

IIa Meta-analyse af flere kohorte studier

IIb Kohorte studie

III Case-control studie

IV Consensus rapporter, oversigter,
'expert' vurdering, fysiologiske studier

Oversigt

1 Baggrund

2 Begrænsninger – kun primær og sekundær prevention

3 Forebyggelse af gastrointestinal (GI) kræft?

4 Forebyggelse af død?

METODER

- ✍ **Cochrane Collaboration metoder**
- ✍ **Peer-reviewed Cochrane Hepato-Biliary Group
protokol 2003**
- ✍ **Deltagere randomiseret til
beta-carotene, vitamins A, C, E, selenium
enkeltvist eller kombineret *versus*
placebo eller ingen intervention**

METODER

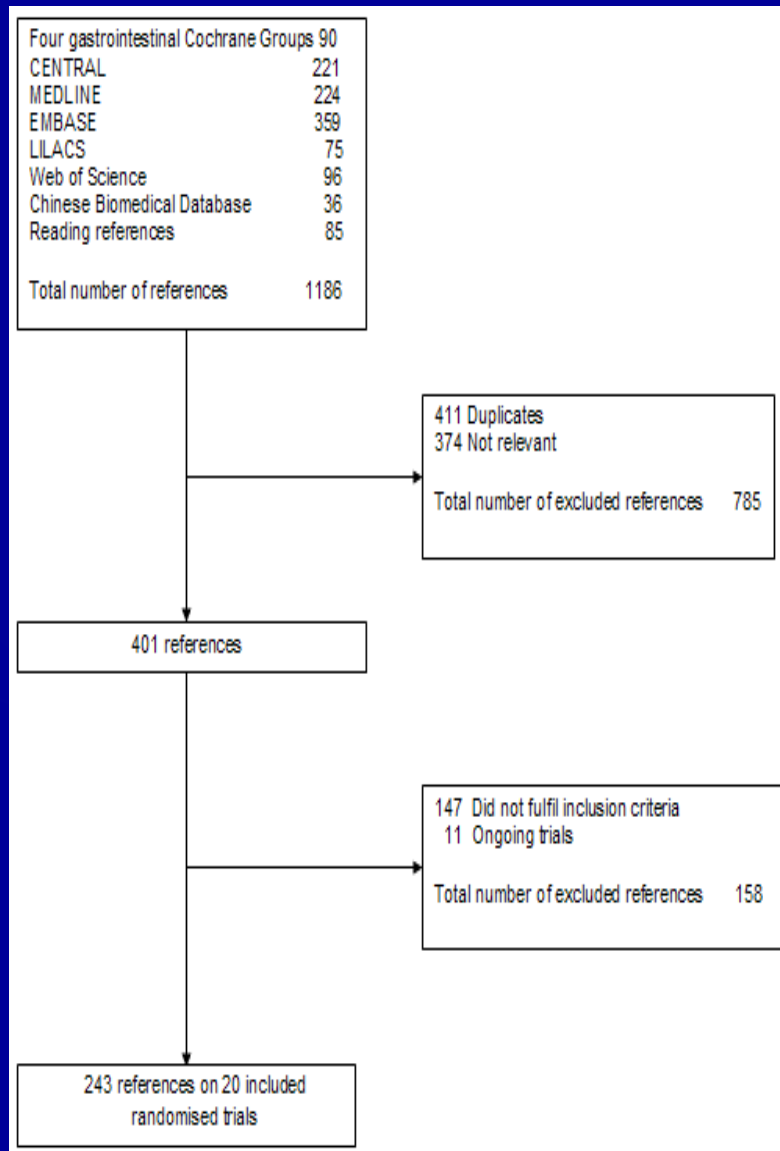
- ✍ **Vi indkluderede voksne forsøgsparticipanter fra**
 - ✍ **almindelige befolkning**
 - ✍ **i risiko for udvikling af GI cancer**
 - ✍ **fra andre patientgrupper**
- ✍ **Vi ekskluderede cancerpatienter (minus non-melanoma skin cancer)**

METODER

Bias risiko vurdering

- ✍ **Generering af allokeringssekvens**
 - ✍ **Skjult allokering**
 - ✍ **Blinding**
 - ✍ **Fuld opfølgning og intention-to-treat**
- ✍ **All 4 komponenter adekvate, i.e.,
forsøg med lav risiko for bias
(systematisk fejl)**

RESULTATER

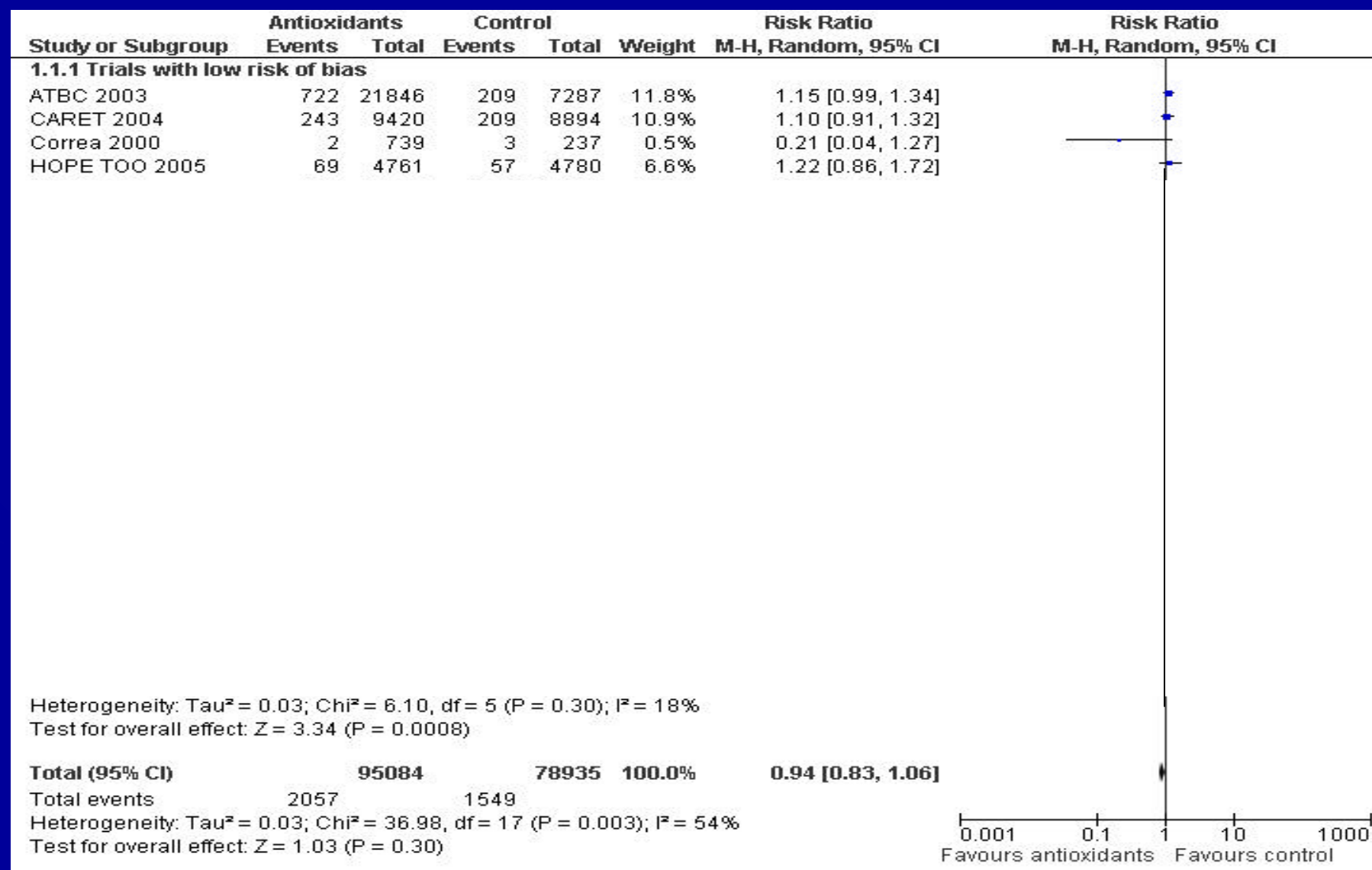


✍ 243 publikationer om 20 forsøg

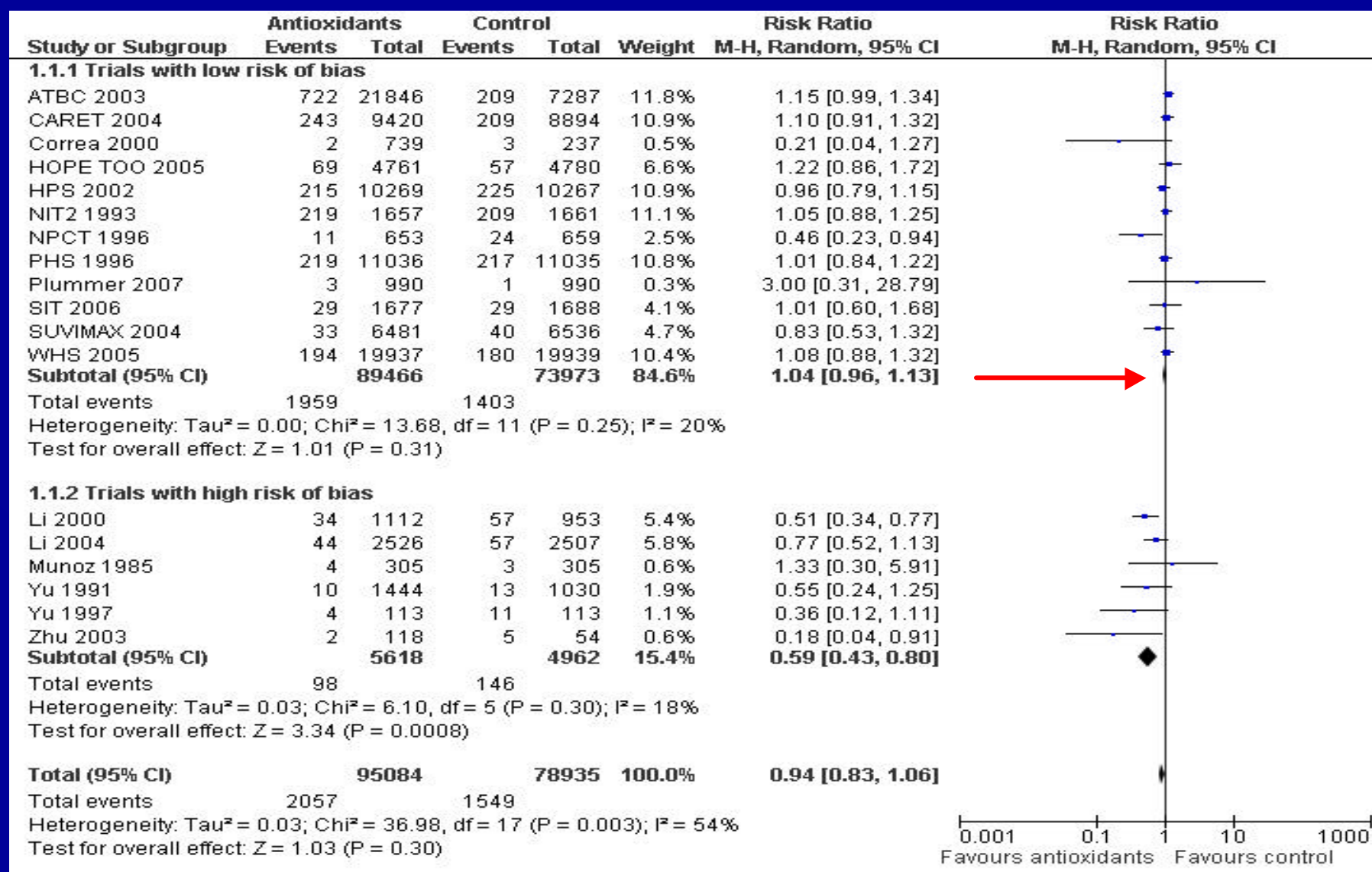
✍ 12 publikationer per forsøg!!

✍ 211,818 deltagere randomiseret

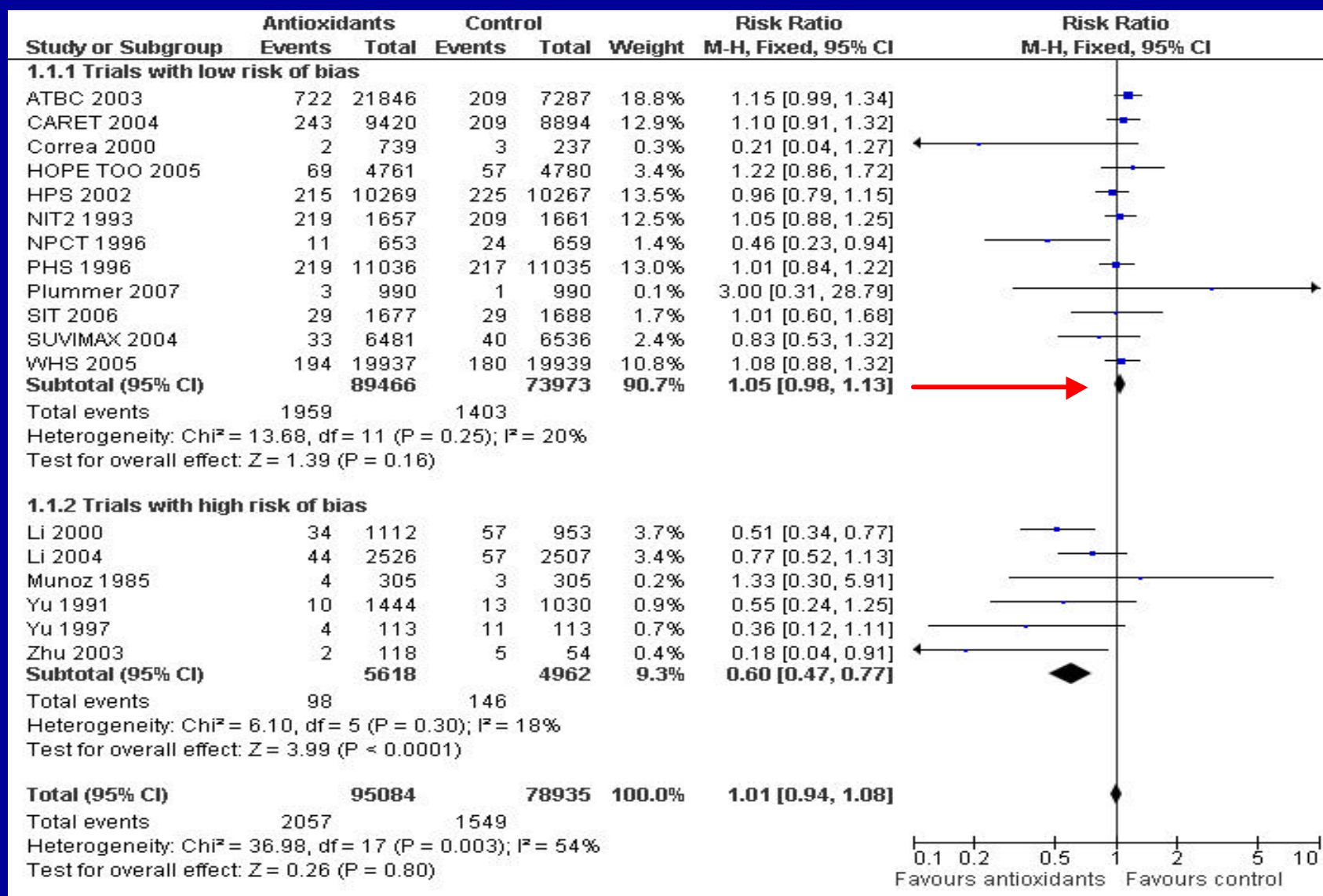
RESULTATER – 'forrest plot'



RESULTATER - GI kræft



RESULTATER - GI kræft



Oversigt

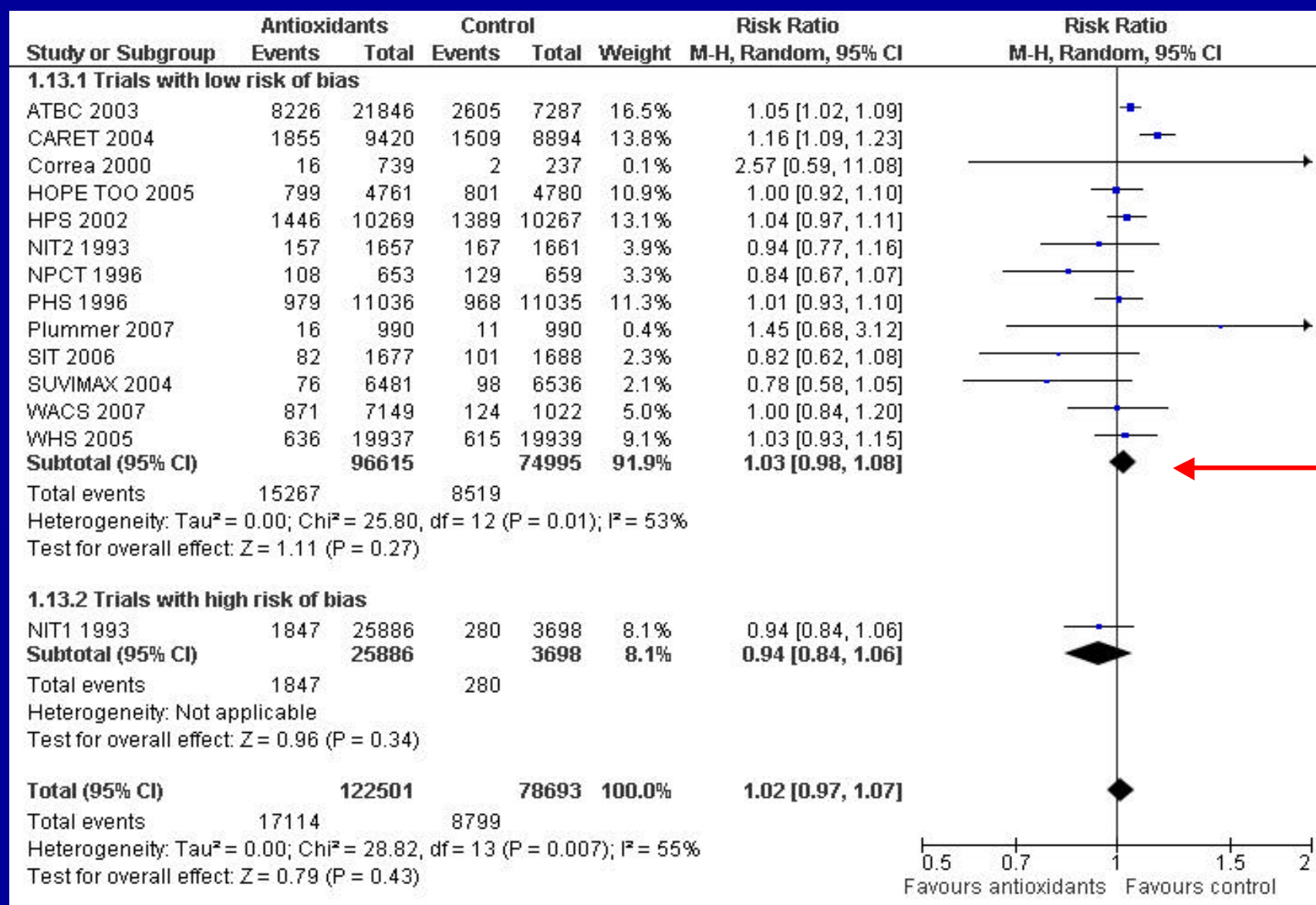
1 Baggrund

2 Begrænsninger – kun primær og sekundær prevention

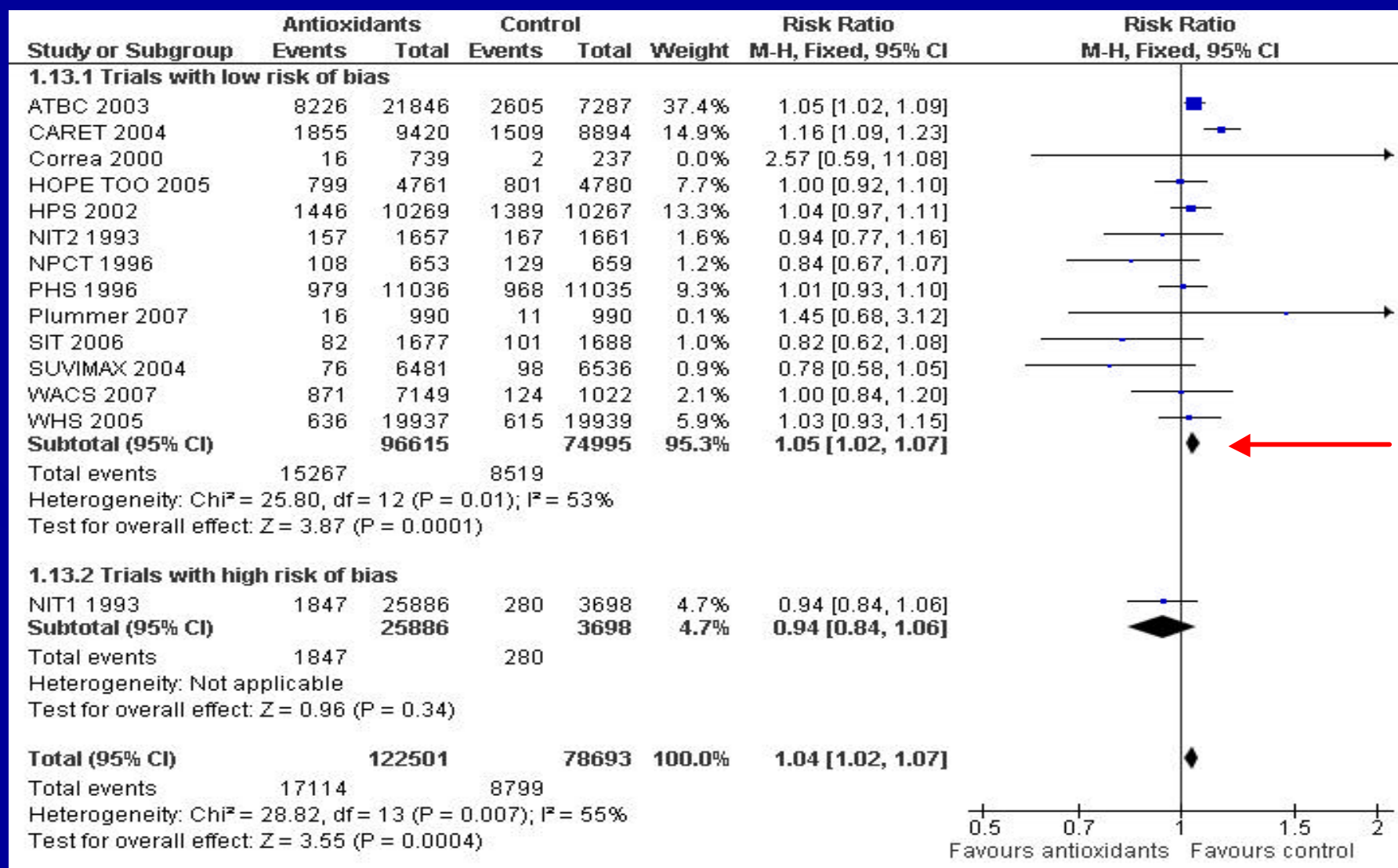
3 Forebyggelse af gastrointestinal (GI) kræft?

4 Forebyggelse af død?

RESULTATER - Død



RESULTATER - Død



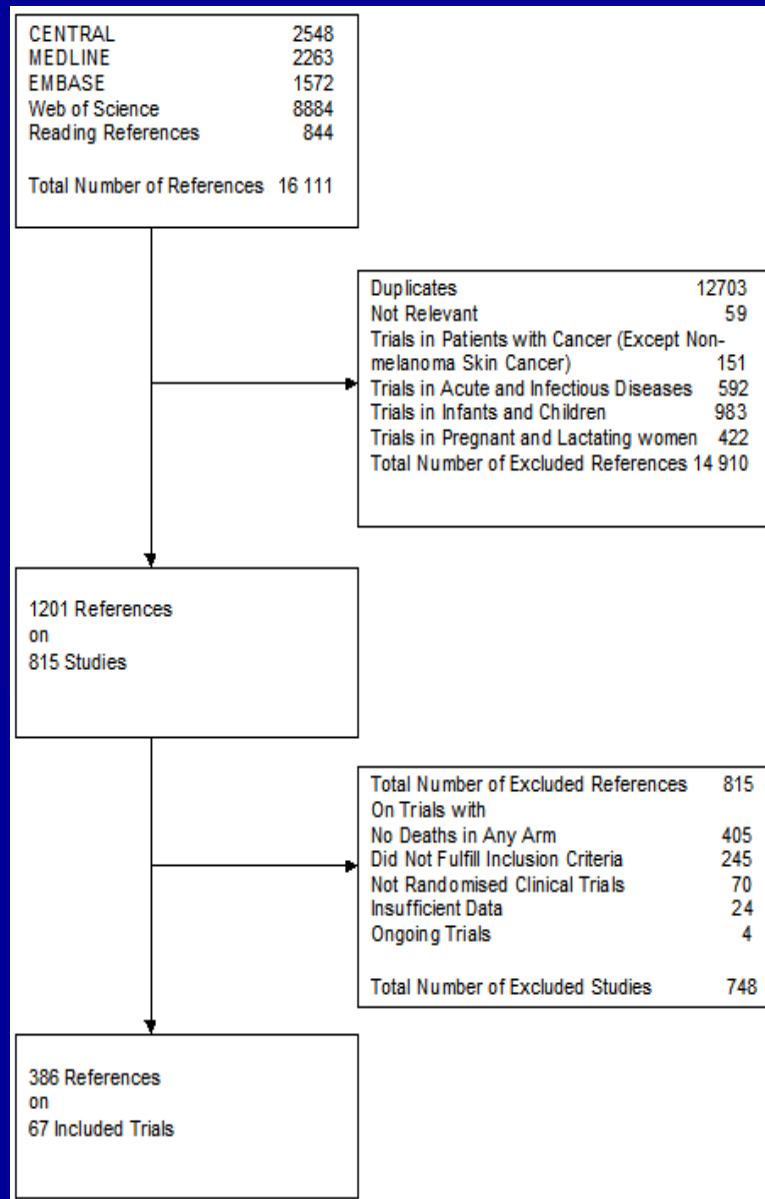
RESULTATER - Død

- Vi advarede mod brugen!!!
- Forman and Altman, The Lancet:
'don't worry, they only looked at a part of the evidence!'
- Council of Responsible Nutrition -
rapporter stadig 2002 anbefalinger vedr.
antioxidante kosttilskud

**Så forebygger antioxidante
kosttilskud død?**

**Systematisk review og
meta-analyser af alle
randomiserede forsøg**

RESULTATER



✍ **386 referencer fra
67 randomised trials**

✍ **6 publikationer per
forsøg (range 1 to
44)**

✍ **232.550 personer
randomiseret**

RESULTS

- ✍ **Gennemsnitlig alder 62 år (range 18 til 103)**
- ✍ **Proportion af mænd 55%**
- ✍ **21 trials med 164.439 raske deltagere**
- ✍ **46 trials with 68.111 deltagere med sygdomme**
 - 'gastrointestinal, cardiovascular, neurological, ocular, dermatological, rheumatoid, renal, endocrinological, or unspecified'

RESULTS

- ✍ **54 forsøg (81%) med industri sponsor**
- ✍ **61 trials (91%) udført i 'high-income countries'**
- ✍ **Gennemsnitlig interventionsvarighed 2,8 år
(range 28 dage til 12 år)**
- ✍ **Gennemsnitlig opfølgning 3,4 år (range 28 dage
til 14 år)**

DOSE ANVENDT

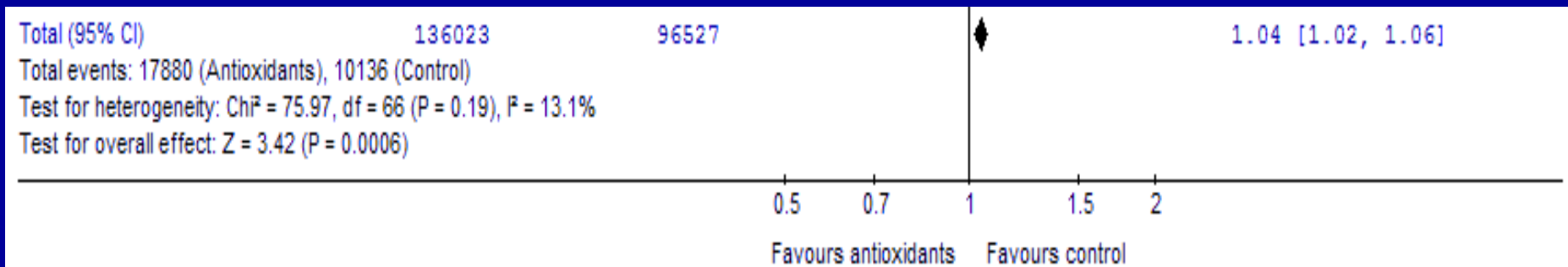
Antioxidant supplements	RDA*		TUL**	Experimental doses	Median doses	Regimen
	Man	Woman				
Beta-carotene	ND		ND	1.2 to 50 mg	15.5 mg	Daily or on alternate days
Vitamin A	900 µg	700 µg	3000 µg	400 to 7500 µg†	1650 µg	Daily
Vitamin C	90 mg	70 mg	2000 mg	60 to 2000 mg	450 mg	Daily
Vitamin E	15 mg	15 mg	1000 mg†	10 to 5000 mg	400 mg	Daily or on alternate days
Selenium	55 µg	55 µg	400 µg	20 to 200 µg	87.5 µg	Daily

ND – not determined

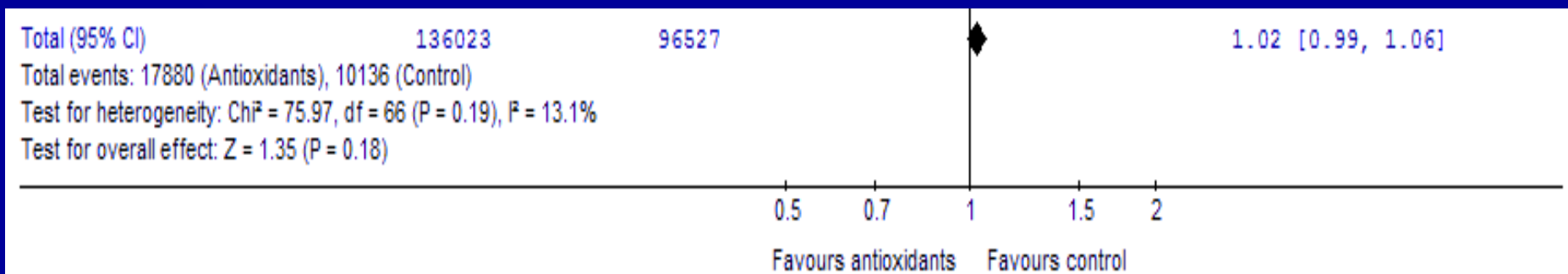
DØD 67 forsøg

232.550 forsøgsdeltagere

fixed-effect RR 1.04, 95% CI 1.02 to 1.06, $I^2 = 13.1\%$



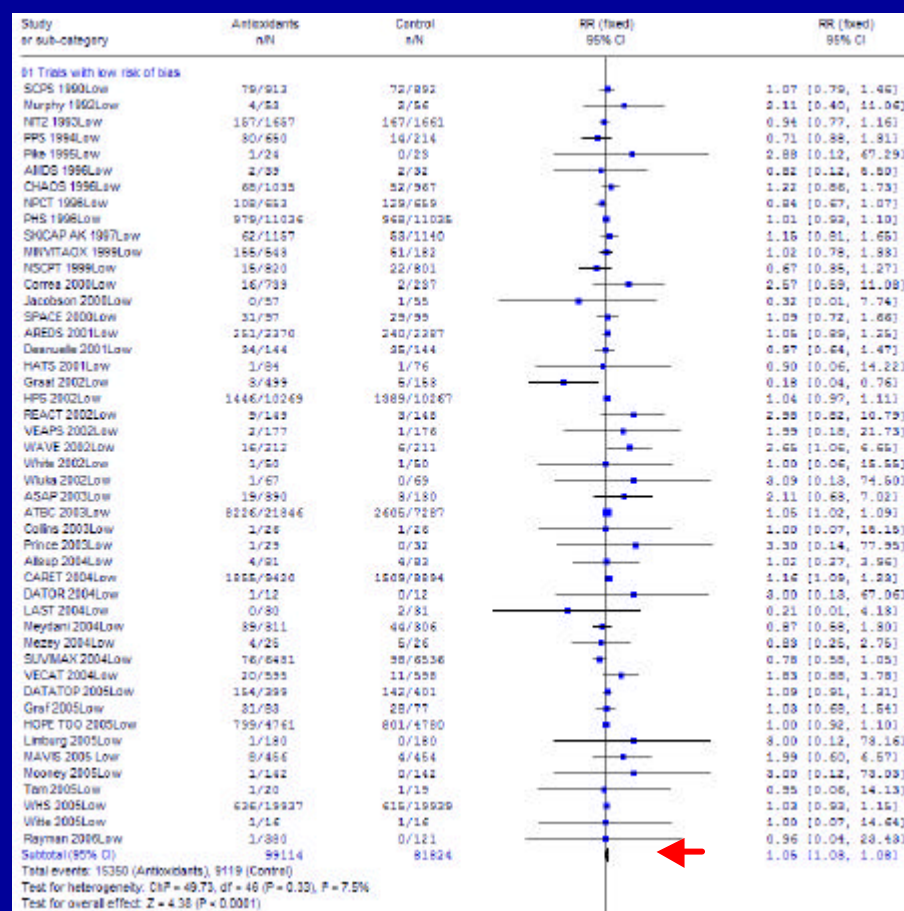
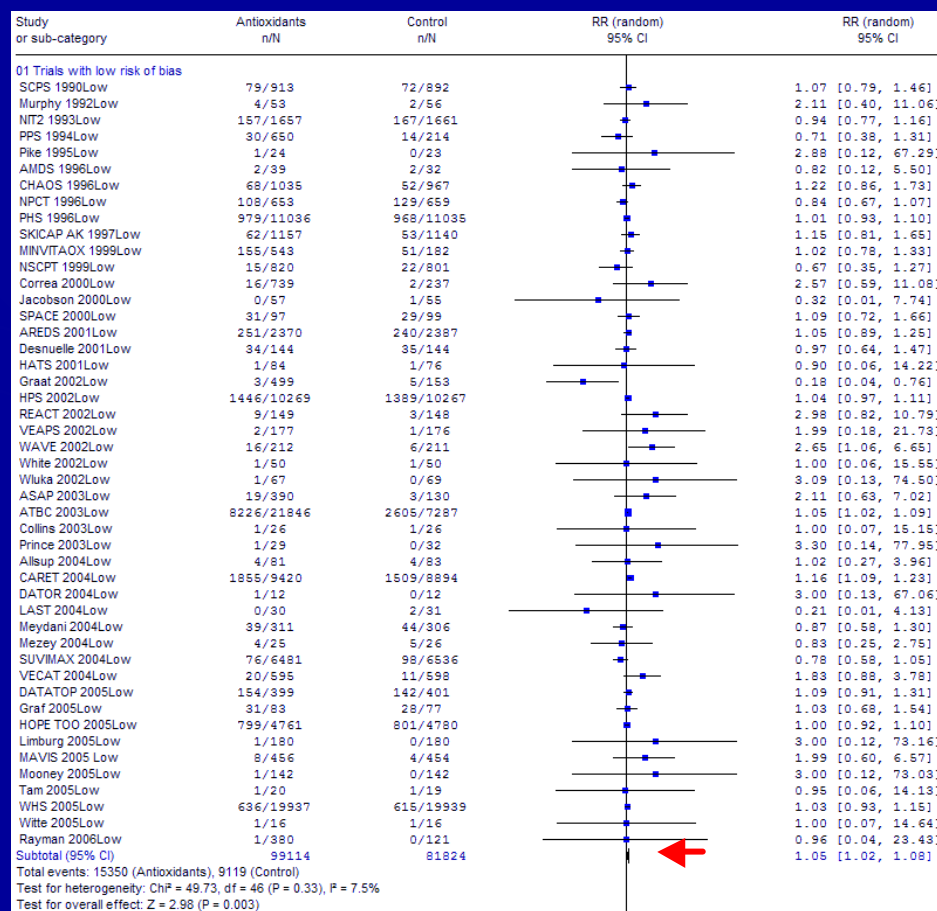
random-effects RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06, $I^2 = 13.1\%$



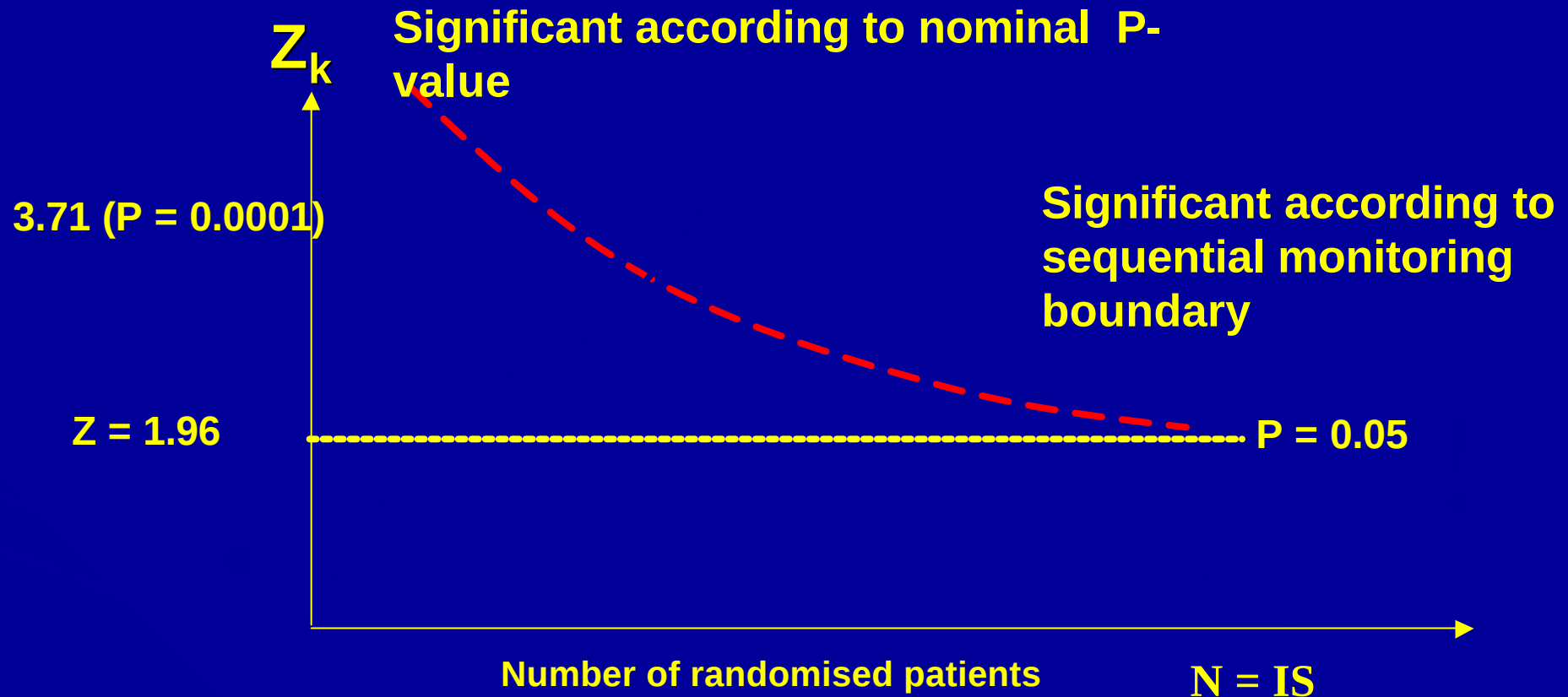
DØD 47 forsøg med lav risiko for bias (systematiske fejl) 180.938 deltagere

random-effects RR 1.05, 95% CI 1.02 til 1.08, $I^2 = 7.5\%$

fixed-effect RR 1.04, 95% CI 1.03 til 1.08, $I^2 = 7.5\%$

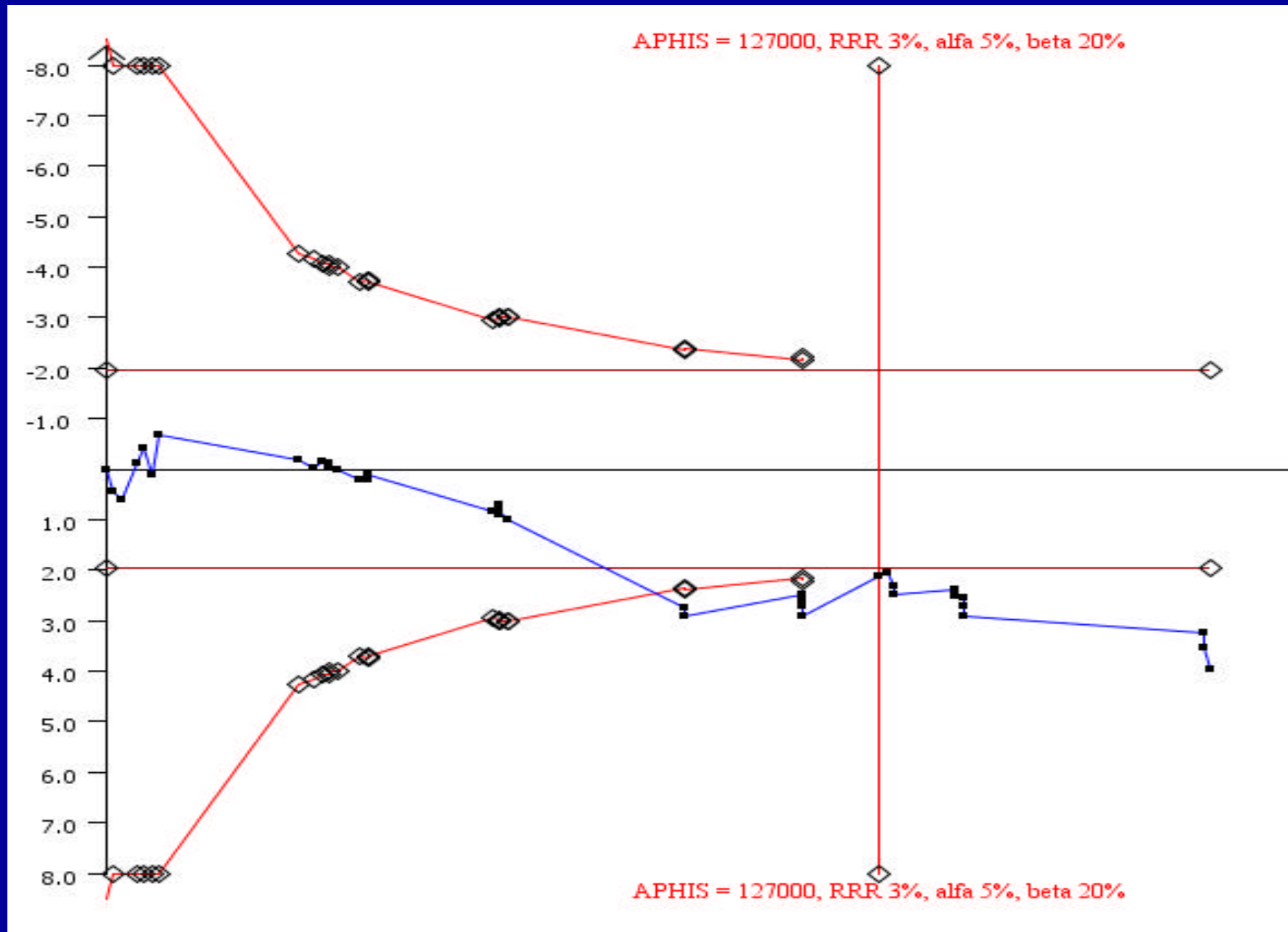


Trial sequential analysis (TSA)

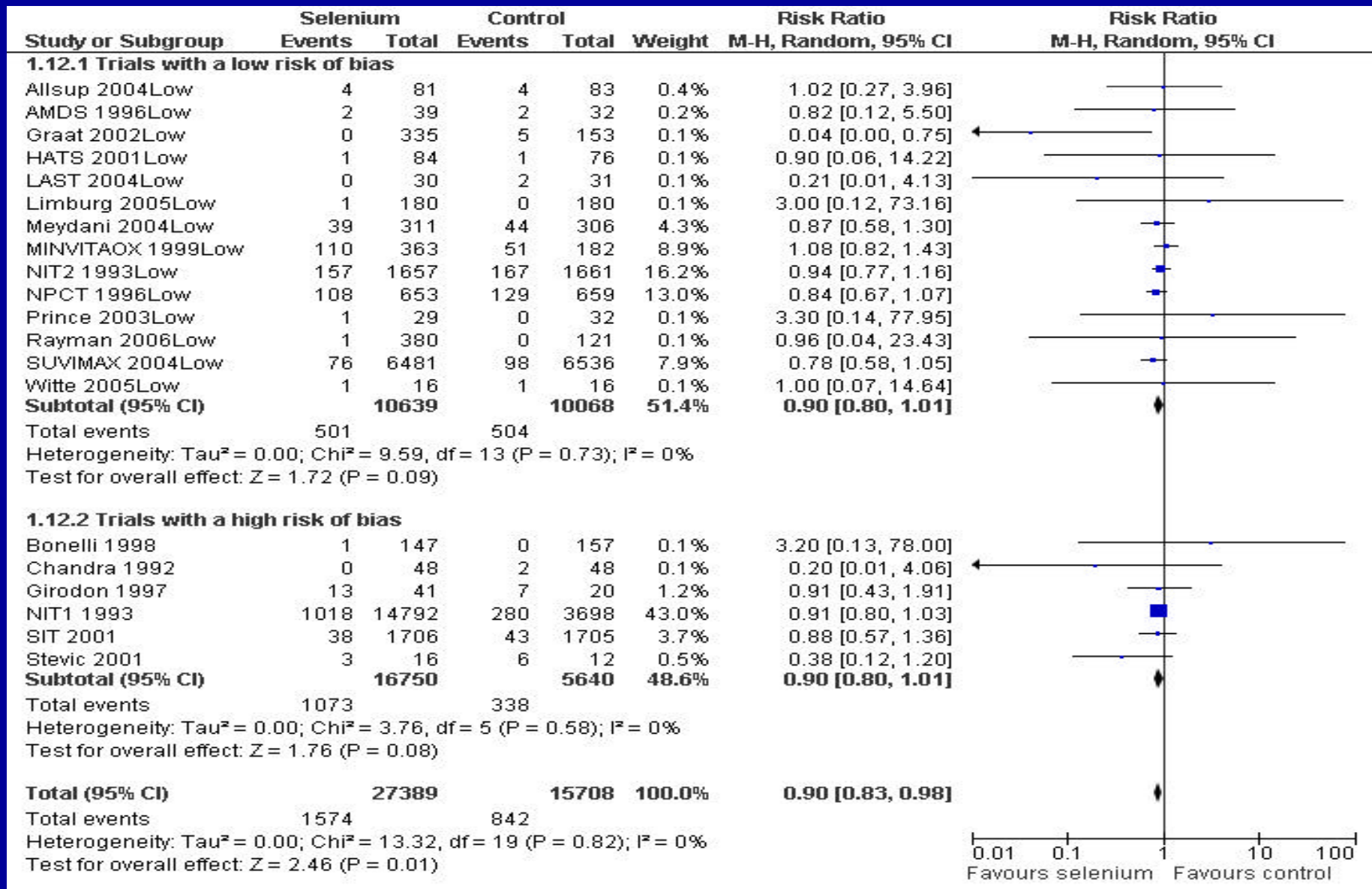


- Discrete sequential boundary
- Cumulative Z-score
- Nominal P-value

'Trial sequential analyse' af antioxidant kosttilskud



Død i selenium forsøg



**Dødelighed i forsøg med lav
risiko for bias (systematiske fejl)
efter eksklusion af forsøg med
risiko for 'confounding'
fra**

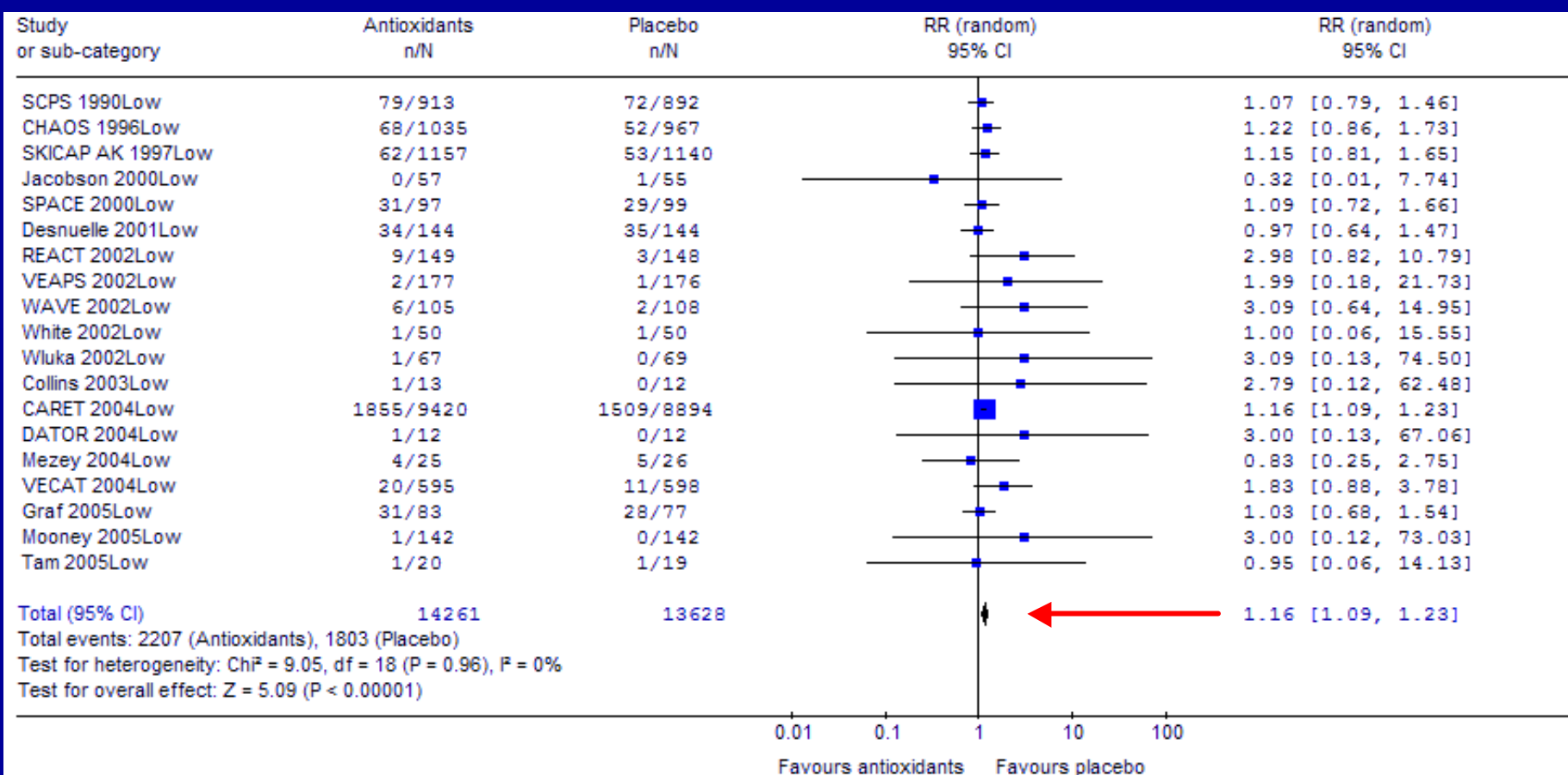
 **Andre ko-interventioner**

 **Selenium forsøg**

 **Faktorielt designede forsøg**

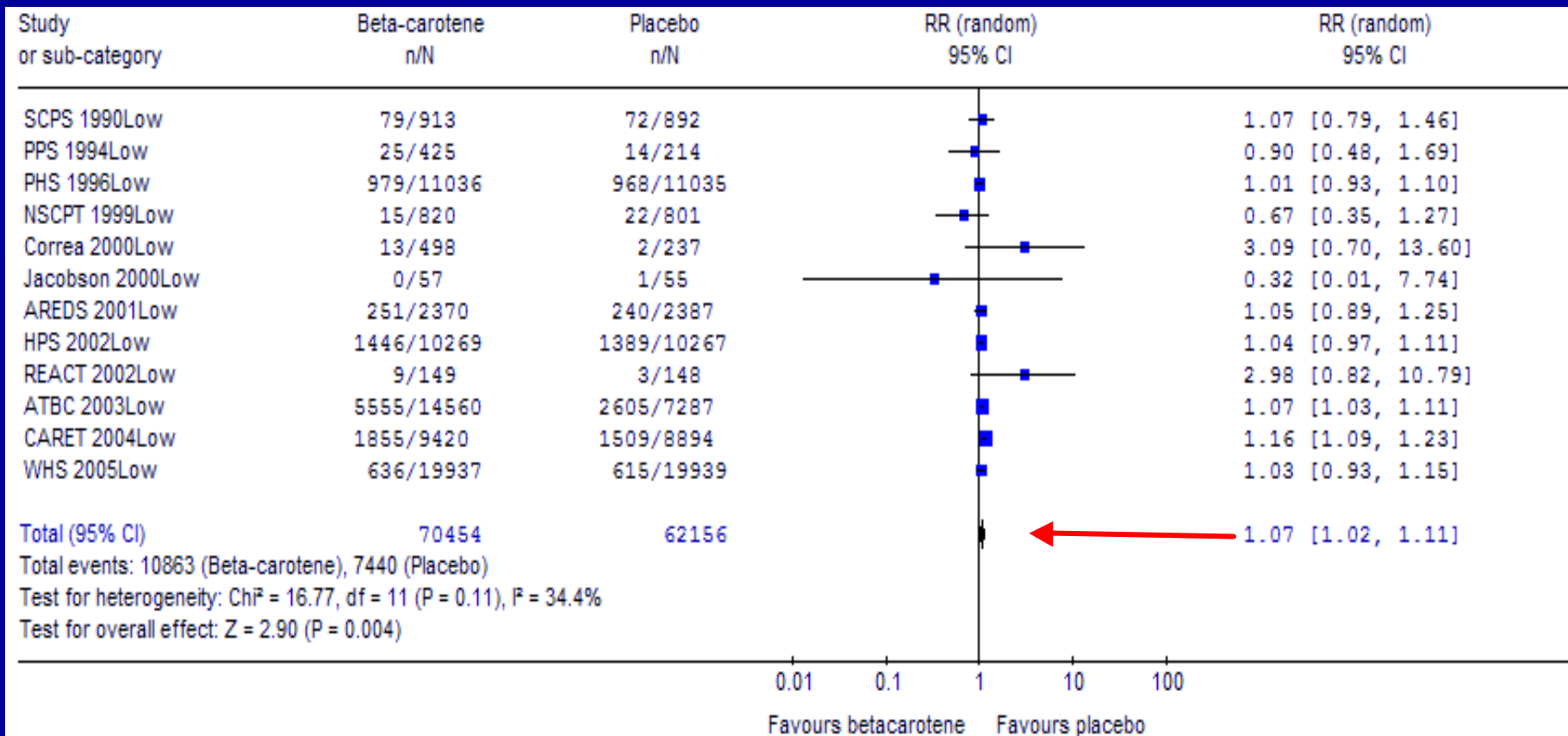
Død i forsøg med lav bias risiko og uden 'confounding'

RR 1.16, 95% CI 1.09 til 1.23, $I^2 = 0\%$



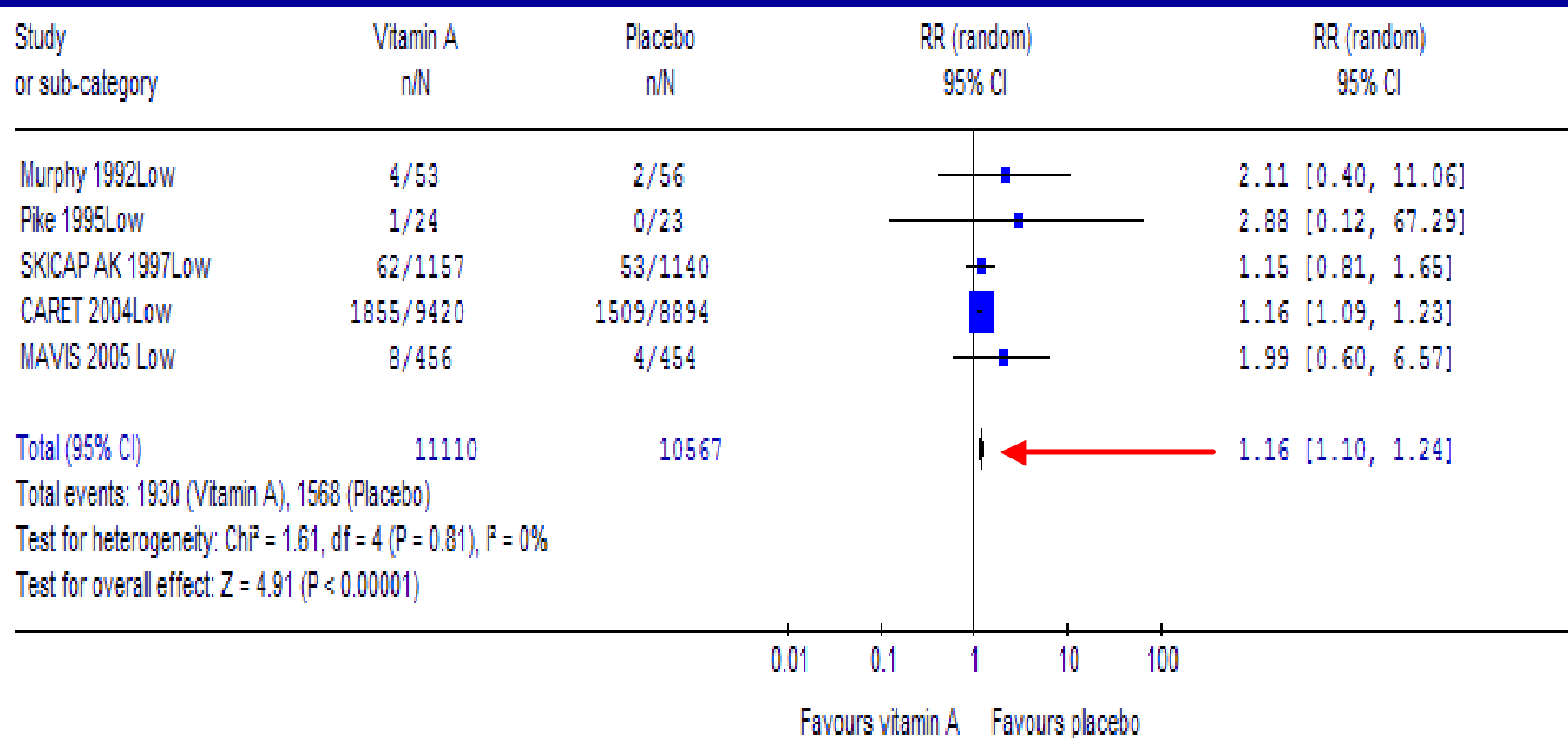
Død i beta-caroten forsøg med lav bias risiko og uden selenium

RR 1.07, 95% CI 1.02 til 1.11, $I^2 = 34.4\%$



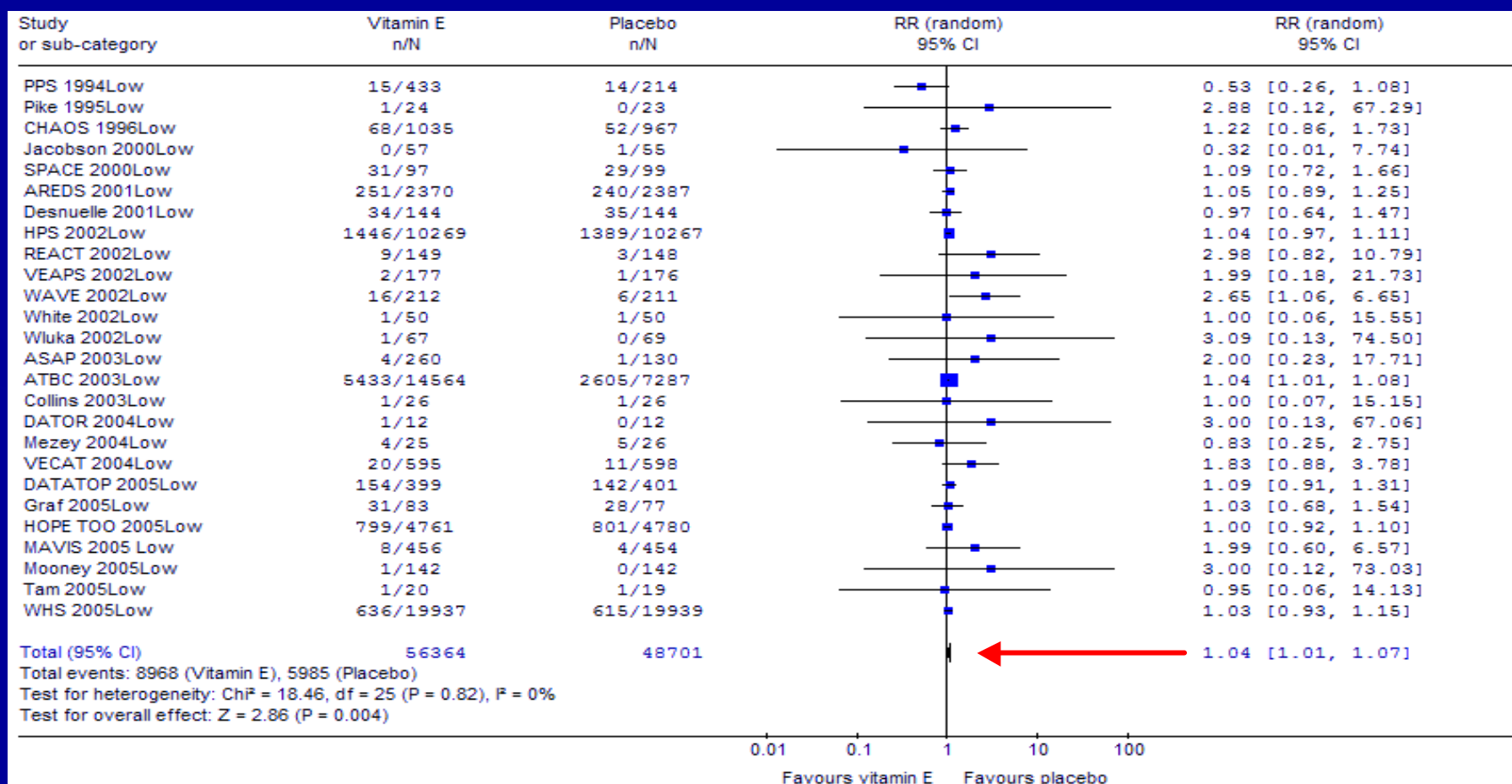
Død i vitamin A forsøg med lav bias risiko og uden selenium

RR 1.16, 95% CI 1.10 til 1.24, $I^2 = 0\%$



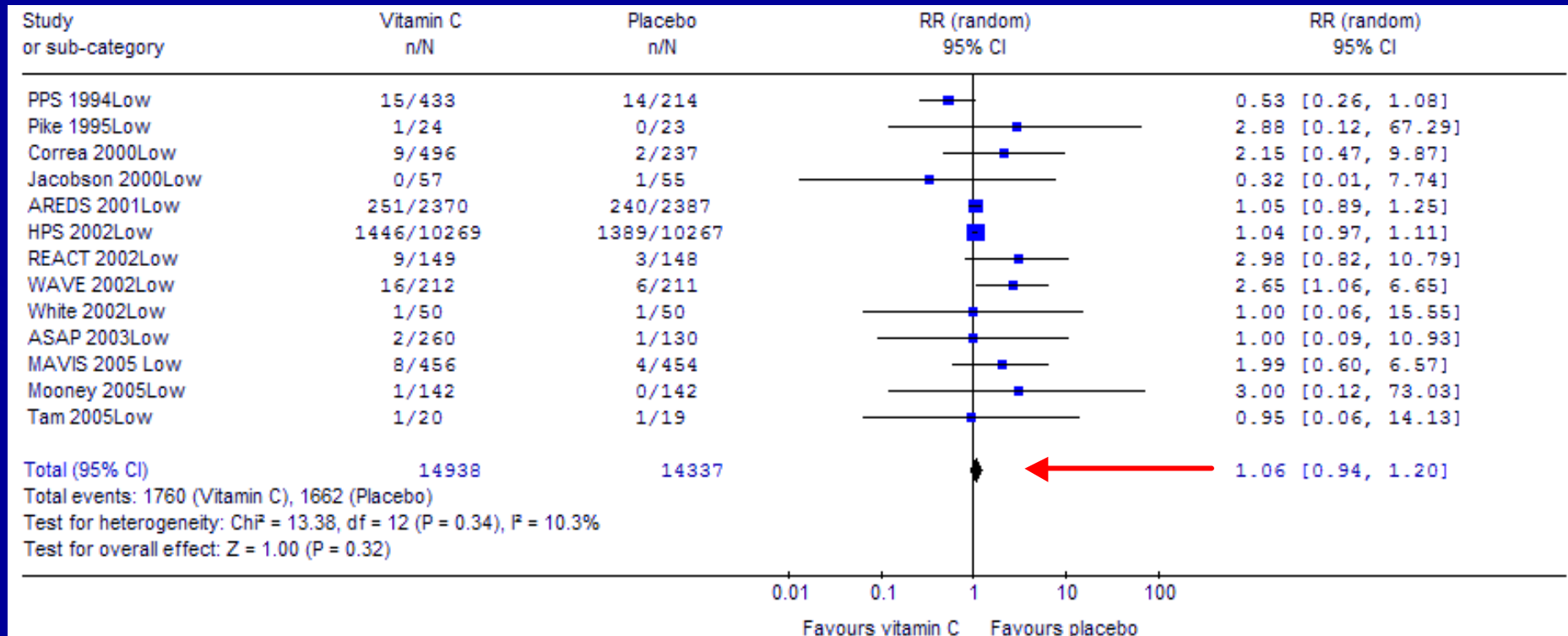
Død i vitamin E forsøg med lav bias risiko og uden selenium

RR 1.04, 95% CI 1.01 til 1.07, $I^2 = 0\%$



Død i vitamin C forsøg med lav bias risiko og uden selenium

RR 1.06, 95% CI 0.94 til 1.20, $I^2 = 10.3\%$



Konklusioner

- ✍ **Ingen overbevisende evidens at antioxidant kosttilskud nedsætter risikoen for GI kræft eller død**
- ✍ **Beta-carotene, vitamin A, and vitamin E forekommer at øge dødeligheden**
- ✍ **Vi kan ikke anbefale antioxidante kosttilskud som primær eller sekundær forebyggelse**

KONKLUSIONER

- ✍ **Nationale og internationale love og reguleringer bør kræve at alt hvad der sælges og påråber sig gavnlige helbredseffekter skal underkastes adækvat klinisk vurdering hvad angår gavnlige og skadelige effekter før markedsfrigørelse**
- ✍ **Antioxidante kosttilskud bør ikke være undtaget!**

**TAK FOR
OPMÆRKSOMHEDEN!!**

Og tak til medforfatterne

**Goran Bjelakovic
Dimitrinka Nikolova
Rosanna Simonetti
Lise Lotte Gluud**