

## **Zum Thema „Antioxidantien sind eher schädlich als dass sie nützen“**

### **Aber wie ist es um die Wissenschaftlichkeit der JAMA-Veröffentlichung bestellt? (Bjelakovic, Nikolova et al. 2007)**

Dieter Henrichs

[http://www.nwzq.de/pdf\\_ausgaben/38NWzG\\_09\\_2007.pdf](http://www.nwzq.de/pdf_ausgaben/38NWzG_09_2007.pdf)

Die Urteile von Fachkollegen waren vernichtend. Besonders kritisiert wurde der Aufbau (das „Design“) der Metaanalyse und die Auswahl der für die Auswertung herangezogenen Studien. Was ist damit gemeint?

Eine Metaanalyse nimmt vorhandene wissenschaftliche Untersuchungen zu ihrem Thema und vergleicht sie. Dadurch werden neue statistische Daten gewonnen, die für die weitere Forschung von Bedeutung sein können.

Hier ging es um die Evaluierung des gesundheitlichen Nutzens bestimmter Antioxidantien. Die Verfasser gingen nun so vor, dass sie aus einem vorhandenen Pool von 815 Studien, die Aussagen über die antioxidative Wirkung der Vitamine A, E, C, Beta-Carotin und des Spurenelements Selen machten, (lediglich) 68 auswählten für die statistische Auswertung, die dann die Grundlage für die Aussagen ihrer Metaanalyse bildeten. Das heißt, 91 % geeigneter Antioxidantien-Studien wurden von den Autoren von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Dagegen verwendeten die Verfasser ihre eigene bereits 2004 veröffentlichte, stark kritisierte Untersuchung zur Anwendung von hochdosiertem Vitamin E und auch die mit erheblichen methodischen Mängeln behafteten sogenannten „Raucherstudien“ zu Beta-Carotin und Vitamin A. Diese – zweifelhaften – Studien, deren Aussagewert äußerst strittig ist, tragen nun zu den negativen Ergebnissen der aktuellen JAMA-Metaanalyse bei.

Auch bei der Datenverarbeitung der verwendeten Studien unterliefen den Autoren schwere Fehler. Nur ein Beispiel: Die statistische Zusammenfassung der JAMA-Analyse führt fälschlicherweise 30 Tote aus einer Studie aus dem Jahre 2001 auf, wodurch das Gesamtergebnis negativ verfälscht wird. Die Originalstudie weist dagegen nur 2 Todesfälle auf: einen Todesfall in der Placebogruppe, einen Todesfall in der Gruppe, die Antioxidantien in Verbindung mit Medikamenten nahm. Die Gruppe, die ausschließlich Antioxidantien nahm, wies keinen Todesfall auf.

Natürlich gibt es Studien mit negativen Ergebnissen. Sie sind genau so wichtig wie positive Studien, denn dadurch wird der wissenschaftliche Erkenntnisfortschritt gefördert. So ergab, die berühmte Raucherstudie, deren (negative) Ergebnisse auch in die JAMA-Analyse eingeflossen sind, keinen antioxidativen gesundheitlichen Vorteil in der Anwendung von Beta-Carotin. Das war gänzlich unerwartet, aber es führte dazu, dass man den Grund für den Misserfolg suchte. Er lag darin, dass man den Teilnehmern der Studie synthetisches Beta-Carotin in isolierter Form verabreicht hatte - und dieses hatte keine oder nur geringe antioxidative Wirkungen. Seit man das weiß, enthalten Antioxidantienpräparate gemischte Carotinoide aus natürlichen Quellen - und die wirken.

Ähnliches gilt für Vitamin E, wo die besten antioxidativen Effekte mit natürlichen, gemischten Tocopherolen erzielt werden.

Ebenso wie die genaue Zusammenstellung ließe sich die jeweilige Dosierung als Faktor anführen, der das Ergebnis entscheidend prägt. Es macht ja einen Unterschied, ob 1.333 oder 200.000 i. E. Vitamin A verabreicht werden!

In einer Metaanalyse, also einem Vergleich, können nur die für die Analyse verwendeten negativen Einzelstudien zu einem negativen Gesamtergebnis führen.

Wenn nun, wie hier geschehen, Einzelstudien aus der „Steinzeit“ der Nährstoffforschung, also z. B. aus den 60er oder 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts verwendet werden,

dann ist eine solche Datengrundlage aus heutiger Sicht in der Praxis wertlos, weil sich so wichtige Faktoren wie die Zusammensetzung oder die Dosierung der untersuchten Substanzen seither grundlegend geändert haben.

Angesichts dieser Manipulationen verwundert es nicht, dass der renommierte Ernährungsforscher und Epidemiologe an der Harvard School of Public Health, Prof. Meir Stampfer zu dem Urteil kam:

„Diese Studie fördert unser Verständnis nicht und könnte leicht zu einer Fehlinterpretation der verwendeten Daten führen.“

Eine wichtige Basis für die Aussagekraft von Metaanalysen bildet die Homogenität der verwendeten Daten. Man kann nicht Äpfel mit Birnen vergleichen. Hier aber, so die Kritik der Fachkollegen, wurden völlig unterschiedliche Studien mit unterschiedlichen Dosierungsschemata und völlig verschiedenen Indikationen verglichen. Die Datengrundlage der JAMA- Analyse weist Divergenzen auf, die die Resultate verfälschen. So wurde beispielsweise eine Einzelstudie über Vitamin A in

[http://www.nwzg.de/webEdition/we\\_cmd.php?we\\_cmd\[0\]=show&we\\_cmd\[1\]=727&we\\_cmd\[4\]=106](http://www.nwzg.de/webEdition/we_cmd.php?we_cmd[0]=show&we_cmd[1]=727&we_cmd[4]=106) Seite 2 von 6Sind Antioxidantien schädlich? - Unterstützung bei Borreliose - NWZG - Nr. 38 - 09/2007 13.12.10 12:33

die Analyse genommen, in der den teilnehmenden Patienten täglich über 200.000 i. E. Vitamin A verabreicht wurden. Ein weiteres Beispiel: Eine verwendete Vitamin-E-Studie wurde an sterbenden Herz-Patienten durchgeführt, deren Lebenserwartung noch zwei Wochen betrug (unabhängig von dem, was sie einnahmen).

Das Dosierungsspektrum in den für die Analyse verwendeten Studien ist extrem breit gefächert, wie aus der folgenden Liste ersichtlich ist:

Prof. Jeffrey Blumberg, Direktor des Antioxidant Forschungslabors an der Tufts Universität in Boston, fasst seine Kritik an der Auswahl und Vorgehensweise der Autoren so zusammen:

„Eine der Hauptvoraussetzungen bei einer Metaanalyse besteht darin, dass die verwendeten Studien vergleichbar sein müssen. Hier (in der JAMA-Analyse, Red.), betrachteten die Autoren Vorbeugung, Therapie, Senioren, junge Leute, Raucher, Nichtraucher. Nur dadurch, dass sie (die Autoren, Red.) ihre eigenen Kriterien anwendeten von dem, was „gut“ und was „böse“ ist, konnten sie als Ergebnis einen Anstieg des Sterblichkeitsrisikos zeigen.“

Die veröffentlichten Ergebnisse bestätigen also kaum mehr als die Voreingenommenheit der Verfasser.

Ähnlich auch Prof. Balz Frei, Biochemiker an der Oregon State University, der den gesundheitlichen Nutzen der Antioxidantien betont:

„Dies ist eine fehlerhafte Analyse... Die Gesamtheit der Forschungsergebnisse zeigt den großen gesundheitlichen Nutzen von Antioxidantien (aus der Nahrung oder aus Nahrungsergänzungsmitteln), eingeschlossen ein verringertes Risiko für Herz- Kreislauf-Erkrankungen, verschiedene Arten von Krebs, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems... Antioxidantien sind ein Schlüssel zu einem leistungsfähigeren Immunsystem und der Abwehr von Infektionen.“

Hierzu liessen sich leicht Tausende von Studien anführen, die nicht nur belegen, dass oxidativer Stress ein auslösender Faktor für eine große Anzahl von Erkrankungen ist, sondern auch die Rolle der Antioxidantien bei der Verminderung von oxidativen Schäden bestätigen.

Die statistische Analyse ist ein Instrument, um Informationen zu interpretieren und zu bewerten. Die Qualität der so gewonnenen Ergebnisse hängt in starkem Maße von den Unterscheidungsmerkmalen ab, nach denen die für die Analyse verwendeten Daten beurteilt wurden. Die JAMA-Analyse entspricht den wissenschaftlichen Standards nicht. Sie ist voreingenommen und mit Makeln behaftet. Leider ist zu befürchten, dass die größte öffentliche Wirkung darin bestehen wird, dass sie tragischerweise das Leben vieler Menschen verkürzen könnte. Das sind die Menschen, die einen lebensverlängernden, sogar lebensrettenden Nutzen aus antioxidativen Vitalstoff-Präparaten ziehen könnten, diese natürlichen Bestandteile unserer Nahrung aber nun vermeiden aus Unsicherheit und unberechtigten Ängsten, die dieser einseitig verzerrte statistische Bericht geweckt hat.

## Literatur

Bjelakovic, G., D. Nikolova, et al. (2007). "Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis." JAMA **297**(8): 842-857.

CONTEXT: Antioxidant supplements are used for prevention of several diseases.

OBJECTIVE: To assess the effect of antioxidant supplements on mortality in randomized primary and secondary prevention trials. DATA SOURCES AND TRIAL SELECTION: We searched electronic databases and bibliographies published by October 2005. All

randomized trials involving adults comparing beta carotene, vitamin A, vitamin C (ascorbic acid), vitamin E, and selenium either singly or combined vs placebo or vs no intervention were included in our analysis. Randomization, blinding, and follow-up were considered markers of bias in the included trials. The effect of antioxidant supplements on all-cause mortality was analyzed with random-effects meta-analyses and reported as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CIs). Meta-regression was used to assess the effect of covariates across the trials. DATA EXTRACTION: We included 68 randomized trials with 232 606 participants (385 publications). DATA SYNTHESIS: When all low- and high-bias risk trials of antioxidant supplements were pooled together there was no significant effect on mortality (RR, 1.02; 95% CI, 0.98-1.06). Multivariate meta-regression analyses showed that low-bias risk trials (RR, 1.16; 95% CI, 1.04[corrected]-1.29) and selenium (RR, 0.998; 95% CI, 0.997-0.9995) were significantly associated with mortality. In 47 low-bias trials with 180 938 participants, the antioxidant supplements significantly increased mortality (RR, 1.05; 95% CI, 1.02-1.08). In low-bias risk trials, after exclusion of selenium trials, beta carotene (RR, 1.07; 95% CI, 1.02-1.11), vitamin A (RR, 1.16; 95% CI, 1.10-1.24), and vitamin E (RR, 1.04; 95% CI, 1.01-1.07), singly or combined, significantly increased mortality. Vitamin C and selenium had no significant effect on mortality. CONCLUSIONS: Treatment with beta carotene, vitamin A, and vitamin E may increase mortality. The potential roles of vitamin C and selenium on mortality need further study.