



28. Februar 2007

**Stellungnahme zu:
„Mortalität in randomisierten Studien
zu Antioxidanzien-Supplementen
in der Primär- und Sekundärprävention“¹**

Systematischer Review und Metaanalyse

(veröffentlicht im Journal of the American Medical Association, 28. Februar 2007)

In dieser Metaanalyse sollte der Einfluss einer Antioxidanzien-Supplementierung auf die gesamte Mortalität bei Erwachsenen (aufgrund aller Todesursachen) beurteilt werden. Es wurden Literaturdaten aus mehreren Datenbanken gesichtet und 68 randomisierte klinische Studien über Antioxidanzien in der Primär- und Sekundärprävention in die Analyse einbezogen. Die selektierten Studien umfassten insgesamt 232.606 Teilnehmer.

Das Hauptergebnis der Studie auf Grundlage aller 68 randomisierten klinischen Studien lautet, dass die Einnahme von Antioxidanzien als Nahrungsergänzung keine statistisch signifikanten Effekte auf die Mortalität hat. Genauer heißt das, dass auf der Basis dieser Analyse Erwachsene Antioxidanzien ohne Bedenken nehmen können.

Dies gilt für ein großes Dosispektrum, für eine unterschiedlich lange Einnahmedauer (kurzfristig oder über mehrere Jahre) sowie für eine sehr inhomogene Bevölkerungsgruppe mit gesunden und kranken Menschen, die unterschiedliche Krankheiten und Risikokategorien aufweisen.

Dieses Ergebnis wird nur im Abschnitt „Ergebnisse“ des Artikels genannt. In den „Schlussfolgerungen“ wird dieses Hauptergebnis nicht aufgeführt.

Hier ziehen die Autoren das Fazit: „Eine Therapie mit Beta-Carotin, Vitamin A und Vitamin E kann die Mortalität erhöhen. Die mögliche Bedeutung von Vitamin C und Selen im Hinblick auf die Mortalität bedarf weiterer Untersuchungen.“

¹ Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;297(8):842-57.



Die Schlussfolgerungen der Autoren basieren auf der von ihnen durchgeführten speziellen Subgruppenanalyse. Sie teilten die randomisierten klinischen Studien nach eigenen Kriterien in solche mit einem „geringen“ und „hohen Risiko einer Verzerrung“ ein. Während in den 47 Studien mit geringem Verzerrungsrisiko die Mortalität in der Antioxidanzien-Gruppe signifikant erhöht war, war sie in den 21 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko durch die Supplemente signifikant reduziert. Aus Sicht eines Statistikers kann man diese Art der Analyse als ein exploratives Ergebnis akzeptieren, aber sie kann nicht als Basis für eine endgültige Schlussfolgerung gelten. Eine andere Strategie von Subgruppen-Analysen oder ein anderer Fokus kann zu unterschiedlichen Ergebnissen und einer unterschiedlichen Interpretation führen. **Die verallgemeinernden negativen Schlussfolgerungen der Autoren zu den Antioxidanzien-Supplementen sind daher irreführend und nicht gerechtfertigt.**

Neben den genannten Punkten gibt es weitere Kriterien bei der Selektion der randomisierten klinischen Studien, die unserer Auffassung nach fragwürdig sind:

- Für diese Metaanalyse wird der Anspruch erhoben, mit ihr die Wirkungen der Antioxidanzien auf die Mortalität untersucht zu haben. Allerdings wurden Studien, die nicht über Todesfälle berichten, von den Autoren nicht einbezogen. Es kann statistische Gründe dafür geben, solche Studien auszuschließen, da das relative Risiko der Mortalität bei diesen Studien nicht auf übliche Weise ermittelt werden kann. **Die Tatsache, dass man nicht einmal in der Diskussion der Metaanalyse die große Zahl von wissenschaftlichen Studien würdigt, die keine unerwünschten Wirkungen von Antioxidanzien-Supplementen im Hinblick auf die Sterberate zeigen, ist eine bedeutende Schwäche der Arbeit. Auf diese Weise wird sehr umfangreiche klinische Erfahrungen nicht berücksichtigt. Die Autoren selbst erwähnen, „dass es eine große Zahl solcher Studien gibt“.**
- Weniger als 1/3 der 68 randomisierten klinischen Studien, die in die Metaanalyse aufgenommen wurden, untersuchte die Mortalität, und nur 9 Studien ermittelten die gesamte Mortalität (aller Todesursachen) als einen Hauptparameter. Das bedeutet, dass das Hauptziel der Metaanalyse, nämlich die Wirkungen von Antioxidanzien-Supplementen auf die gesamte Mortalität auf der Grundlage dieser Auswahl von randomisierten klinischen Studien nicht eindeutig erreicht werden kann.
- Die Metaanalyse stellt eine Kombination aus Primär- und Sekundärpräventionsstudien dar, die man eigentlich in getrennten Metaanalysen oder Subgruppen-Analysen untersuchen sollte. Studien zur Primärprävention (die weniger als 1/3 der Studien in der vorliegen-



den Metaanalyse ausmachen) sollten getrennt von solchen zur Sekundärprävention analysiert werden, bei denen Patienten unter eine Vielzahl von Erkrankungen leiden. Einige der Krankheiten, die sich in der vorliegenden Metaanalyse wiederfinden (z.B. ALS, amyotrophe Lateralsklerose) haben eine erhöhte Mortalitätsrate. Es ist nicht zu erkennen, welche Relevanz die Ergebnisse einer solchen Analyse für die Allgemeinbevölkerung haben sollen, vielmehr können sie Empfehler und Verwender. Separate Analysen würden differenziertere Schlussfolgerungen sowohl allgemein für die erwachsene Bevölkerung als auch für kranke Menschen zulassen.

Fazit: Die Ergebnisse dieser Metaanalyse liefern keine verlässlichen Informationen, die als Grundlage für Empfehlungen zur Antioxidanzien-Einnahme in der Allgemeinbevölkerung dienen können. Dies könnte nur eine Metaanalyse mit einer präziseren Selektion und Klassifikation der Studien im Hinblick auf die Untersuchung der gesamten Mortalität, die Art der Prävention und die Studienteilnehmer leisten.