

Antioxidative Vitamine zur Krankheitsprävention – eine Sackgasse

Peter Kleist

GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee

Quintessenz

- Grosse randomisierte Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine regelmässige Einnahme antioxidativer Vitamine keine präventive Wirkung in Bezug auf Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen hat. Die sogenannte Antioxidantienhypothese hat sich als falsch erwiesen.
- Tendenziell ist die Langzeiteinnahme antioxidativer Vitamine sogar mit einer Risikoerhöhung (Mortalitätszunahme) verbunden.
- Neue Studiendaten deuten darauf hin, dass einem gewissen Mass an oxidativem Stress eine physiologische Bedeutung zukommt.
- Eine regelmässige Einnahme von Vitaminpräparaten ist aus ärztlicher Sicht nicht zu empfehlen.

Über Jahrzehnte hinweg führte Linus Pauling, der weltberühmte Chemiker und Träger zweier Nobelpreise, einen Propagandafeldzug für die – im wahrsten Sinne des Wortes – löffelweise Einnahme von Vitaminen. Der Schutz vor Infekten und Herz-Kreislauf-erkrankungen sowie die Senkung des Krebsrisikos sollten zu einer Verlängerung der Lebenserwartung von 20 bis 25 Jahren führen. Er selbst nahm, neben anderen Vitaminen, regelmässig 12 Gramm Vitamin C am Tag zu sich, bei ersten Symptomen eines Infektes sogar bis zu 40 Gramm täglich.

Pauling starb 1994 im stolzen Alter von 93 Jahren – allerdings an Prostatakarzinom. Ein gescheiterter Selbstversuch? Oder hat er, wie es seiner Ansicht entspricht, mit den hohen Vitamindosen das Auftreten des Karzinoms um 20 Jahre verzögert? Bei der niedrigen Fallzahl und der fehlenden Kontrolle ist weder das eine noch das andere zu beweisen oder zu widerlegen.

Eine Kontroverse, die keine mehr ist

In ähnlicher Weise haben sich die Argumente von Vitaminbefürwortern und –gegnern über viele Jahre gegenübergestellt. Eminenz- statt Evidenz-basierte Medizin, da die Datenlage zu beschränkt und nicht schlüssig war.

Die sogenannte Antioxidantienhypothese aus den 1980er Jahren geht davon aus, dass Vitamine die in den Mitochondrien gebildeten freien Sauerstoffradikale neutralisieren und somit protektive Effekte ausüben können. Aber sie ist immer eine Hypothese geblieben, weil es zu keinem Zeitpunkt stichhaltige Beweise für sie gab. Zwar deuteten früher durchgeführte Kohortenstudien auf eine mögliche Prävention von Krebs- und Herz-Kreislauf-erkrankungen hin [1,2], aber die Ergebnisse von ausreichend grossen und ausreichend langen randomisierten Studien fehlten über längere Zeit.

Seit Ende der 1990er Jahre hat sich die Evidenzlage jedoch dramatisch verändert. Abgesehen davon, dass andere Kohortenstudien die positiven Resultate nicht bestätigen konnten, hat die weit überwiegende Mehrzahl der in den letzten zehn Jahren veröffentlichten randomisierten Studien bestenfalls neutrale Vitamineffekte ergeben.

Eine 2007 publizierte Metaanalyse von 68 Studien mit über 230 000 Studienteilnehmern bestätigte frühere Befunde, dass die Langzeiteinnahme der Vitamine A, E und Beta-Karotin zu einer Zunahme der Mortalität führt [3]. Und spätestens mit der 2008 veröffentlichten Physicians' Health Study II [4] an fast 15 000 amerikanischen Ärzten und mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von acht Jahren ist auch klar, dass antioxidativen Vitaminen, einschliesslich Vitamin C, keinerlei Rolle zur primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zukommt. Das auffälligste Ergebnis war die Zunahme von Hirnblutungen unter Vitamin E.

Nur in Bezug auf das Krebsrisiko blieb noch ein (kleines) Fragezeichen. Zwei in den 1990er Jahren publizierte Studien [5,6] hatten zwar eine Zunahme von Karzinomen unter Beta-Karotin und dem Spurenelement Selen gezeigt; aber mittels Subgruppenanalysen, die in beiden Studien auf ein geringeres Prostatakarzinomrisiko unter Vitamin E bzw. Selen hinwiesen, deutete man die Ergebnisse ins Gegenteil um. Diese Subgruppenergebnisse veranlassten das National Cancer Institute zur Durchführung der SELECT-Studie an über 35 000 Männern.

Im Herbst 2008 wurde diese Studie allerdings vorzeitig abgebrochen, da sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von über fünf Jahren keine präventive Wirkung in Bezug auf Prostatakarzinome (und andere Karzinome) abzeichnete; im Gegenteil: unter Vitamin E nahmen Prostatakarzinome sogar tendenziell zu, und unter Selen bestand ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus [7].

Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass Raucher vermehrt an Lungenkarzinom erkrankten und eine höhere Gesamtsterblichkeit aufwiesen, wenn sie über einen längeren Zeitraum Beta-Karotin zu sich genommen hatten [5, 8].

Dass der Grundansatz der Antioxidantienhypothese falsch ist, hat eine Vielzahl von klinischen Studien und Meta-Analysen inzwischen eindrücklich untermauert. Sicher kann man sich immer noch fragen, ob beispielsweise die eingesetzten Vitamindosierungen, die untersuchten Vitamin E-Verbindungen oder die Interventionszeit immer richtig gewählt wurden. Meines Erachtens ist jetzt der Zeitpunkt gekommen, diese Diskussionen zu beenden. Basierend auf der unzweideutigen Datenlage gibt

es aus meiner Sicht heute keine Begründung für eine präventive Langzeiteinnahme antioxidativer Vitamine. Nicht einmal der Satz «Sie nützen nicht, aber sie schaden auch nicht», hat mehr Bestand. Die «Anti-Aging-Theorie» ist nun selbst in «die Jahre gekommen».

Antworten auf die «letzten Fragen»

Zwei Fragen sollen kurz angesprochen werden: Warum haben die früheren Kohortenstudien andere Resultate als die anschliessend durchgeführten randomisierten Studien ergeben? Und warum ist die Antioxidantienhypothese falsch?

Die Antwort auf die erste Frage steht mit den prinzipiellen Nachteilen epidemiologischer Studien in Zusammenhang. Personen, die Vitamine einnehmen, und solche, die es nicht tun, weisen möglicherweise ein unterschiedliches Ausgangsrisiko auf und sind daher nur bedingt miteinander vergleichbar. Wenn Vitaminbefürworter im Durchschnitt mehr auf ihre Gesundheit achten und einen gesünderen Lebensstil führen, das heisst, sich ausgewogener ernähren, seltener rauchen oder mehr Sport treiben, kann sich das beispielsweise durch ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko ausdrücken [9]; eine kausale Beziehung zur Vitamineinnahme muss dabei nicht bestehen. Der gesundheitsbewusstere Lebensstil in der einen Personengruppe, in diesem Fall der Vitaminbefürworter, stellt einen sogenannten Confounder dar, der allein zur Erklärung unterschiedlicher Risiken ausreicht. Die in klinischen Studien vorgenommene Randomisierung hat dagegen zum Ziel, die Häufigkeit solcher Confounder möglichst gleichmässig auf die Studiengruppen zu verteilen.

Auf die Frage, warum die Antioxidantienhypothese falsch ist, gibt es bisher jedoch noch keine Antwort. Einen ersten Erklärungsansatz liefert eine vor kurzem veröffentlichte Studie der Universität Jena [10]. Die Einnahme von Vitamin C und E unterdrückte bei jungen Männern während eines vierwöchigen Sportprogramms die Bildung freier Radikale, aber damit wurden auch die positiven Effekte des Sports auf die Insulinsensitivität aufgehoben.

Die durch sportliche Betätigung erhöhte Expression von Genen, die regulierend auf die Insulinempfindlichkeit einwirken, sah man nur bei den Probanden, die keine Vitamine eingenommen hatten.

Die Befunde deuten darauf hin, dass zeitweiliger oxidativer Stress und eine geringe Menge an freien Radikalen sogar notwendig sind, um den Blutzuckerstoffwechsel zu verbessern und möglicherweise das Diabetesrisiko zu senken.

Die Studie in Jena schloss nur 39 Probanden ein. Es ist sicherlich von wissenschaftlichem Interesse, den durch sie aufgeworfenen Hypothesen weiter nachzugehen. Aber es sollten keine «Mega-Vitaminstudien» folgen, die Zehntausende Patienten einem aus heutiger Sicht un gerechtfertigten Risiko aussetzen.

Schlussbemerkung

Mehr als 10% der Bevölkerung in den westlichen Ländern konsumiert regelmässig Vitaminpräparate als Nahrungsergänzung. Bei einer gesunden, ausgeglichenen Ernährung scheint die zusätzliche Vitamineinnahme, insbesondere in höherer Dosierung, jedoch mehr zu schaden als zu nützen; die Evidenzlage zur fehlenden präventiven Wirkung bezüglich Herzkreislauf- und Krebserkrankungen ist inzwischen eindeutig. Und umgekehrt – Nahrungsergänzungsmittel können eine gesunde Ernährung nicht ersetzen. Wohlgermerkt: Eine Supplementierung mit Vitamin D und Folsäure steht hier nicht zur Debatte.

Wann immer möglich, sollten Ärztinnen und Ärzte für entsprechende Aufklärung sorgen und adäquate Empfehlungen aussprechen. Schliesslich ist es unser Ziel, Patienten gesund zu machen und nicht Gesunde zu Patienten.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.ch

Literatur

- 1 Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328:1444-9.
- 2 Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A. et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
- 3 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. *JAMA* 2007;297:842-57.
- 4 Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;300:2123-33.
- 5 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *NEJM* 1994;330: 1029-35.
- 6 Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1957-63.
- 7 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301: 39-51.
- 8 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
- 9 Bender MM, Levy AS, Schucker RE, et al. Trends in prevalence and magnitude of vitamin and mineral supplement usage and correlation with health status. *J Am Diet Ass* 1992;92:1096-101.
- 10 Ristow M, Zarse K, Oberbach A, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the United States of America (PNAS)*, early edition 2009. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903485106.