

Einseitige Berichterstattung über neue Antioxidantien-Studie

JAMA bestätigt Fehler in Meta-Analyse aus Februar 2007

Markus-Peter Look



Überraschenderweise wurde in keinem, der vier im Juli 2007 vom Journal of the American Medical Association (JAMA) gedruckten Kritiken [1] zur Meta-Analyse von Bjelakovic et al. [2] auf die falschen Zahlen [3] in der Abbildung 2. hingewiesen.

Nach schriftlicher Erkundigung beim JAMA, ob man sich der falschen Zahlen bewusst sei und dazu ein Erratum publizieren wolle, wurde umgehend geantwortet und man gab an, die Dinge prüfen zu wollen.

Am 15.08.07 hieß es in einer E-Mail des Senior Editors: „Your inquiry was correct; there was an error in the data extraction that you identified. [...] we will be publishing a correction based on this.“

Spontan wäre man geneigt, das JAMA für die prompte und professionelle Reaktion zu loben. Andererseits hatte die Redaktion keine Wahl, denn es wäre schon ein kleiner Skandal, nicht entsprechend vor zu gehen. Angesichts der vielen handwerklichen Fehler in der Meta-Analyse mussten sich die Verantwortlichen beim JAMA und letztlich jene Gutachter, die die Bjelakovic Meta-Analyse akzeptiert hatten, ohnehin weltweit kritisieren lassen. Nun kommt mit den falsch wiedergegebenen Zahlen aus der Brown-Studie [4] ein faktischer Fehler hinzu.

Es sei noch angefügt, dass der Fehler nicht etwa durch akribisches Abgleichen aller achtundsechzig von Bjelakovic et al. selektierten Originalarbeiten mit den von ihm verwendeten Zahlen in seiner Meta-Analyse gefunden wurde. Das Verdienst gebührt einem(er) unbekanntem Autor(in), der(die) auf der Internetseite eines Nahrungsergänzungsmittelherstellers lakonisch erwähnte, dass neben den allseits bekannten methodologischen Kritikpunkten an der Meta-Analyse, darin mindestens an einer Stelle explizit falsche Zahlen verwendet wurden. Die daraufhin erfolgte Überprüfung und Kontaktaufnahme mit Dr. Brown, dessen Studie 2001 im New England Journal of Medicine erschien [4], bestätigte den Fehler in der Bjelakovic Meta-Analyse.

Niemand ist 100%ig fehlerfrei und es geht nicht um kleinliches Nachkarten. Es ist auch nicht wahrscheinlich, dass die korrigierten Zahlen – immerhin hatten die falschen zu Ungunsten der Antioxidantien zu Buche geschlagen – die selektive Statistik des Bjelakovic-Teams signifikant verändert. Angesichts einiger Publikationen der letzten Jahre jedoch mag man sich jedoch fragen, ob das komplexe Instrument der Meta-Analyse, mehr oder weniger unbewusst genutzt wird, um kritische Daten zu Nahrungsergänzungsmitteln zu

kreieren? Zudem beobachtet man auch in den Wissenschaftsfeuilletons der Publikumspresse eine fast kampagnenartige Tendenz zur negativen Berichterstattung über Vitaminsupplemente per se und Antioxidantien im speziellen. Die schreibenden Journalisten übernehmen dabei häufig unkritisch, ja enthusiastisch knappe Tickermeldungen zu obskuren Meta-Analysen, offensichtlich ohne eigene Recherchen durch zu führen. Oder es werden selektiv „Fachleute“ interviewt, die bereits zuvor einseitig Stellung genommen haben. Überschriften wie „Die Vitamin-Lüge“ wie auf der Titelseite der Süddeutschen Zeitung (SZ)-Wissen, Nr. 15, Mai/Juni 2007, sprechen für sich. Dort heißt es u. a. zur Bjelakovic Meta-Analyse: „Eine internationale Übersichtsstudie unter der Leitung dänischer Forscher hat im Frühjahr sogar ergeben, dass die Vitaminpräparate Beta-Karotin, Vitamin A und E nicht nur nichts nützen, sondern das Leben verkürzen können.“ Der Journalist hat einen emotionalen Gewinn durch das Gefühl für die gute Sache Verbraucherschutz geschrieben zu haben und der Verlag verdient an Skandalisierung. Beides ist bezogen auf die Wahrheit eine Illusion, denn Leser und die Wissenschaft haben am Ende nichts davon. Warum nicht in der gleichen Ausgabe einen Pro- und einen Kontra Beitrag, einfache Dialektik? Wird die SZ aus der aktuellen Berichterstattung im JAMA eine Meldung machen? Wohl kaum.

Zu dieser Kultur der Medienberichterstattung noch ein aktuelles Beispiel aus der US-Publikumspresse

Am 15. August 2007 veröffentlichten Nancy Cook und Kollegen (Boston), in den Archives of Internal Medicine die Resultate einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie an 8171 Frauen, die zu Beginn der Studie, 1995, im Alter von 40 Jahren oder älter waren (Durchschnittsalter 60,6 Jahre). Alle waren Hoch-Risiko-Patienten mit entweder eine Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen oder wiesen drei kardiale Risikofaktoren auf. Die Teilnehmerinnen erhielten entweder Placebo, Vitamin E (natürliches d-alpha Tokopherol, 600 IE jeden zweiten Tag), Beta-Karotin (synthetisch, 50 mg jeden zweiten Tag), Vitamin C (500 mg täglich) in den acht sich durch ein 2 x 2 x 2-faktorielles Design ergebenden Kombinationen. [5]

Primäres Zielkriterium der Studie war der kombinierte Endpunkt aus: Myokardinfarkt, Schlaganfall, Notwendigkeit

Censoring participants on noncompliance led to a significant 13% reduction in the primary end point (RR, 0.87; 95% CI, 0.76-0.99 [P=.04]). Reductions in secondary study end points were also stronger, with a 22% reduction in MI (RR, 0.78; 95% CI, 0.58-1.06 [P=.11]), a 27% reduction in stroke (RR, 0.73; 95% CI, 0.54-0.98 [P=.04]), and a 9% reduction in CVD mortality (RR, 0.91; 95% CI, 0.66-1.25 [P=.55]). There was a 23% reduction in the combination of MI, stroke, or CVD death (RR, 0.77; 95% CI, 0.64-0.92 [P=.005]). Among those with prior CVD, the active vitamin E group experienced fewer major CVD events (RR, 0.89; 95% CI, 0.79-1.00 [P=.04]; P value for interaction, .07) (Table 3).

Abb. 1: Original Ausschnitt aus [5] für Vitamin E in der explanativen Analyse.

koronarer Revaskularisation, oder Herzkreislauf-tod. Vordefinierte sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des primären Zielkriteriums.

Das Hauptergebnis lautete: Weder für Vitamin C (RR: 1.02, 95 % CI, 0.92-1.13, [p = 0.71]), für Vitamin E (RR: 0.94, 95 % CI, 0.85-1.04, [p = 0.23]) noch für Beta-Karotin ergab sich für das primäre Zielkriterium ein signifikanter Unterschied zu Placebo. Dabei wurden nach dem intention-to-treat Prinzip alle Patientinnen ausgewertet, die die Studie begonnen hatten, egal ob sie ihre Prüfmedikation 100%ig genommen hatten, oder nicht.

Die US-Publikumspresse titelte defätistisch, dass „Vitamine“, oder Antioxidantien Frauenherzen nicht schützen etc. [6]:

- **FoxNews.com:** „Study: Antioxidants Do Not Protect High-Risk Women from Heart Disease,
- **WebMD.com:** „Study Examines Vitamins C, E, Beta-Carotene for Preventing Heart Attack, Stroke – antioxidants-don't-lower-heart-risk”.
- **ABC News:** „Study: Vitamins No Magic Bullet for Heart Health“
- **Reuters:** „Common vitamins no help for women's hearts: study says“
- **Dr. Sanjay Gupta's Blog auf CNN.com:** „Antioxidants Not All They're Cracked Up To Be“

Auch eine deutsche Ärztezeitung, die Ärztliche Praxis vom 14.08.07 schrieb: „Antioxidantien: Kein Schutz vor kardiovaskulären Krankheiten – Langzeitstudie kann keinen Zusammenhang herstellen“.

tamin E (P=.03). Those in the active groups for both agents experienced fewer strokes compared with those in the placebo group for both agents (RR, 0.69; 95% CI, 0.49-0.98 [P=.04]) (Figure 3).

Abb. 2: Original Ausschnitt aus [5]. 31% niedrigeres relatives Risiko für Vitamin E und C kombiniert vs. Placebo sogar in der intention-to-treat Analyse.

Intention-to-Treat Analyse versus per-Protokoll-Analyse

Die Definition für eine ausreichende Compliance (Therapie-treue) in der Studie lautete: „Compliance was assessed through self-report and defined as taking at least two-thirds of study pills. [...] Mean compliance over follow-up was approximately 73% for all active and placebo agents.“ Die Mehrheit von 73% hatte also die Vitamine oder Placebo mindestens zu zwei Drittel eingenommen. Man kann aber auch sagen, dass immerhin 2206 (27%) unsichere Kandidatinnen waren, die mindestens ein Drittel oder mehr der Studienmedikation nicht eingenommen haben.

Als gute Wissenschaftler haben Cook und Kollegen von der Harvard Medical School die Daten nach Ausschluss der 27% nicht therapietreuen Teilnehmerinnen nochmals analysiert. Hiernach zeigte sich für Vitamin E eine 13%-ige Reduktion des primären kombinierten Endpunkts, (RR: 0.87, 95% CI, 0.76-0.99 [p = 0.04]), eine 22%-ige für Myokardinfarkt (RR: 0.78, 95% CI, 0.58-1.06 [p = 0.11]), eine 27%-ige Reduktion von Schlaganfällen (RR: 0.73, 95% CI, 0.54-0.98 [p = 0.04]) sowie eine 23%-ige Reduktion der Kombination von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzkreislauf-tod (RR: 0.77, 95% CI, 0.64-0.92, [p = 0.05]). Therapietreue Patientinnen mit vor Studienbeginn bekannter koronarer Herzerkrankung erlitten unter Vitamin E signifikant weniger kardiale Ereignisse (RR 0.89, 95% CI, 0.79-1.00 [p= 0.04]) (Abb. 1 und Abb. 2).

Beta-Carotin, bei monomaner Verabreichung und zu hoher Dosis ohnehin nicht ganz unberechtigt das schwarze Schaf der Antioxidantien, ergab in der intention-to-treat Analyse keinen signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber Placebo. Nahm man hier die unzuverlässigen Teilnehmerinnen heraus, ergab sich jedoch eine um 48% erhöhte relative Herzkreislauf-sterblichkeit: (RR: 1.48, 95% CI, 1.08-2.02 [p = 0.02]). Auch dies muss heraus gestellt werden. Es unterstreicht zudem die Relevanz der gesonderten Analyse der therapietreuen Teilnehmerinnen, sowie auch die nega-

tiven Effekte von zu hoch dosiertem – und isoliert verabreichtem Beta-Karotin in zurückliegenden Studien..

Der intention-to-treat Ansatz als eines der Primare in der Auswertung wissenschaftlicher Studien steht als Prinzip außer Frage und soll hier nicht kritisiert werden. Er gilt als bevorzugte Analysenmethode, da man sich von ihm konservative, realistische Ergebnisse verspricht. Es ist jedoch schlichte Logik und ein Gebot der Vernunft die Resultate jener Studienteilnehmer, die ihre Präparate getreu genommen haben, ebenfalls zu betrachten und die Ergebnisse daraus zu berücksichtigen. Die Analyse der Prüfplan konformen (therapie-treuen) Patienten wird in der Statistik als explanative- oder auch per-Protokoll-Analyse bezeichnet. Sie gibt den Effekt einer Prüfmedikation, oder Intervention unter Ideal-Bedingungen wider und beschreibt damit den optimalen individuellen Nutzen einer Therapie.

Wie bei allen Mehrfachtests stellt sich die Frage der Zulässigkeit beliebig vieler Subgruppenanalysen. Je mehr davon in einer Studie erfolgen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine davon lediglich zufällige Resultate liefert. Dennoch, welches Medikament bewirkt schon, wie hier Vitamin E (als natürliches d-alpha Tokopherol) etwa eine 27% Reduktion des relativen Risikos für Schlaganfälle in der Sekundärprävention? – Bei Patienten also, die ohnehin eine koronare Herzerkrankung hatten und dafür bereits die etablierte medikamentöse Therapie erhielten. Wäre dieses Resultat in einer Studie mit einem patentierbaren Arzneimittel der Fall gewesen, hätte eine bestimmte Pressemaschinerie schon für die euphemistische Hervorhebung solcher Subgruppenresultate in der Publikumspressen gesorgt.

Im Übrigen sei noch erwähnt, dass bereits die neutralen Resultate zu allen drei Antioxidantien in der intention-to-treat Analyse und erst recht die in der explanativen Auswertung positiven Resultate zum Vitamin E, sowohl im Gegensatz zur Bjelakovic-Analyse stehen sowie auch zur Anti-Vitamin E Meta-Analyse von Miller et al. aus 2005 [7]. In letzterer wurden die angewandten statistischen Methoden in der Fachwelt ebenfalls heftig kritisiert. Miller et al. hatten belegen wollen, dass Hochdosis Vitamin E Therapie – damals von ihnen willkürlich bei > 200 IE Vitamin E/Tag angesetzt – mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert sei.

Immerhin hat ein „Vitaminfeindliches“ US-Webportal seine Leser dazu aufgerufen sich bei den entsprechenden Networks über die einseitige – (Unterschlagung der per-Protokoll-Analyse) und letztlich falsche Berichterstattung zur Cook Studie zu beschweren. [6]

Literatur:

1. *Letters-to-JAMA*, July 25, 2007 – Vol 298, No. 4, 400-3.
2. *Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C*: Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention. *JAMA* Feb. 28, Vol 297, No 8, 2007.
3. *Look MP*: „Antioxidantien“ abermals mit schlechter Presse. Nachlese zur Meta_Analyse vom 28.Februar 2007. *J Prev Med* 2007; 3:186-193.
4. *Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ*: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1583-92.
5. *Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE*: A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 167(15): 2007, 1610-8. <http://www.newstarget.com/021981.html>, accessed 06.09.2007
6. *Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E*: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46. Epub 2004 Nov 10.

Hinweis: Der Autor arbeitet neben seiner klinischen Tätigkeit als freier wissenschaftlicher Berater für Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln.

Dr. med. Markus-Peter Look, Internist

Geboren 1964, von 1992--2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Forschungsschwerpunkte: Antioxidantien (Vitamin E, Selen und Acetylcystein) u. a. bei Hepatitis C und HIV-Erkrankung, B-Vitamin-Stoffwechsel (Homocystein und Methionin-Transsulfurierung), Tryptophanstoffwechsel bei Leberzirrhose und HIV-Infektion. Aktuelle Tätigkeiten: Seit 2001 niedergelassen in privater Sprechstunde, Innere Medizin/Prävention/Anti Aging in Bonn; Industrieberatung; Vorträge.

Clemens-August-Straße 39, 53115 Bonn

Tel.: +49 228 2422101, Fax: +49 228 2422101

E-Mail: drlook@drlook.de

Internet: www.drlook.de

