

Helfen Supplemente und Mikronährstoffe der Gesundheit?

Wenig überzeugende Evidenz für die Primärprävention

Wo der Lebensstil nicht ausreicht, sollen Supplemente helfen, Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Tumore oder Knochenschwund günstig zu beeinflussen. Doch für die wenigsten postulierten Vitamine, Mineralstoffe oder Nahrungsergänzungsmittel lassen sich in der Primärprävention statistisch signifikante Vorteile belegen, so das Fazit von PD Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax, Präventive Medizin, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg (UHZ), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Das relative Mortalitätsrisiko lässt sich sowohl für Herz-Kreislauf- als auch für Krebserkrankungen eindrücklich proportional zur Anzahl von nur vier günstigen Lebensstilfaktoren (nicht rauchen, 5 Portionen Früchte und Gemüse pro Tag, mässiger Alkoholkonsum, körperliche Aktivität) senken. Noch eingreifender ist der Einfluss einer ohnehin vorteilhaften mediterranen Ernährung, wenn diese durch Olivenöl oder durch Nüsse ergänzt wird, wie die PREDIMED-Studie bei Risikopatienten ergab (1). Allerdings liessen die Studienautoren ihre Probanden wöchentlich einen Liter Olivenöl zusätzlich zum normalen Konsum in Spanien oder immerhin 30 g Nüsse täglich verzehren. Beide Massnahmen brachten eine Reduktion des kombinierten Risikos für Myokardinfarkt, Stroke und kardiovaskuläre Mortalität von beachtlichen 30 Prozent (Hazard Ratio: 0,70; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,53–0,94, $p = 0,02$).

«Vor allem auch gegenüber jüngeren Frauen muss auf die Wichtigkeit von körperlicher Aktivität für die Knochengesundheit hingewiesen werden. Denn was nützen Kalzium und Vitamin D, wenn die Frauen keinen Sport betreiben?»

Die Quellen für Vitamine und Mineralstoffe sind vielfältig. Dazu gehören natürliche Lebensmittel, vitaminisierte Nahrungsprodukte, funktionelle Lebensmittel (Omega-3-Fettsäuren, Pflanzensterole, Probiotika), Supplemente und Medikamente. Eine Querschnittsuntersuchung hat Prävalenz und Charakteristika von Supplementanwendern in Lausanne untersucht (2). 26 Prozent gaben an, Vitamin- und Mineralsupplemente oder Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Omega-3-Fettsäuren) einzunehmen. Die Supplementanwender waren häufiger Frauen, älter, mit höherer Schulbildung und mehr körperlicher Aktivität. «Also ein relativ gesundes Kollektiv», kommentierte Zyriax, «das mag auch erklären, warum wir keine grossen Effekte sehen.» Die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe von Supplementen ist bemerkenswert uneinheitlich, es gibt Präparate mit, bezogen auf die akzeptable tägliche

Aufnahme, viel zu wenig oder auch mit zu viel oder sehr variabler Menge an Wirkstoffen.

Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Antioxidanzien: Zur Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos gibt es für Vitamine einige Studien. Vitamin C brachte in der Physicians' Health Study weder für Myokardinfarkt noch für Stroke, kardiovaskuläre und Gesamt mortalität eine signifikante Reduktion (3). Dasselbe galt auch für Vitamin E, wo sogar eine Steigerung des Strokerisikos um 74 Prozent auffiel. Beta-Carotin und Vitamin A erzielten weder allein noch in Kombination mit anderen Antioxidanzien eine Mortalitäts-senkung (4). Auch eine Analyse der Heart Protection Study favorisierte hinsichtlich vaskulärer und nicht vaskulärer Erkrankungsursachen Placebo gegenüber der Supplementation mit den Vitaminen E, C und Beta-Carotin (5). Zudem bestätigte eine neue Metaanalyse von zwölf grossen randomisierten Interventionsstudien für diese Antioxidanzien das Verdikt der Nichteffektivität hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (6). Das relative Risiko (RR) betrug 1,0 (95%-KI: 0,96–1,03).

Folsäure: Hohe Homocysteinspiegel korrelieren mit einer hohen vaskulären Mortalität. Eine Metaanalyse von 12 randomisierten Studien fand jedoch für die Zufuhr von Folsäure trotz Senkung der Homocysteinspiegel um rund 50 Prozent keine Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos (RR: 1,04; 95%-KI: 0,92–1,17) (7). **Selenium:** Ein Cochrane-Review fasste kürzlich die Ergebnisse von zwölf randomisierten Studien mit Selenium zusammen (8) und konnte keinerlei signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Mortalität, Gesamt mortalität, Herz-Kreislauf-Ereignisse oder Typ-2-Diabetes finden.

Omega-3-Fettsäuren: Die Datenlage zu Omega-3-Fettsäuren ist etwas verwirrend. Während eine Eicosapentaensäure-Supplementation bei Menschen in Japan seinerzeit sowohl in der Primär- wie der Sekundärprävention eine Abnahme vaskulärer Ereignisse brachte, verlief die ORIGIN-Studie hinsichtlich aller kardiovaskulären und Mortalitätsendpunkte völlig negativ (9).

Primärprävention von Krebserkrankungen

Auch die Studien zur Primärprävention von Krebserkrankungen verliefen enttäuschend. Die Beta-Carotin-Supplementation war mit einer höheren kumulativen Lungenkrebsinzidenz verbunden (10), und in der Womens' Health Study vermochte die tägliche Zufuhr von 600 IE Vitamin E das relative Risiko für Brust-, Lungen- und Kolonkarzinom ebenso wenig wie das Risiko für Malignome zu senken (11). Eine hohe Zufuhr von Isoflavonen scheint gemäss einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien in Asien das Risiko für Brustkrebs signifikant zu senken. Dieser Schutzeffekt liess sich aber bei Frauen aus westlichen Ländern nicht bestätigen (12). Auch Studien mit Kalzium-/Vitamin-D-Supplementation verliefen hinsichtlich des Kolorektalkarzinomrisikos und der Gesamtinzidenz von Krebserkrankungen negativ.

Prävention des altersbedingten Knochenschwunds

Frauen erleiden, ausgehend von einer ohnehin geringeren Gesamtknochenmasse, in der Menopause einen ausgeprägten Knochenschwund. In einem Review von 32 kontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen mit einer Kalziumsupplementation zwischen 700 und 2000 mg/Tag über 4 Jahre konnte der jährliche Knochenschwund von 1,07 auf 0,27 Prozent gesenkt werden (13).

Allerdings fand eine Metaanalyse von 15 Studien mit mindestens 500 mg/Tag Kalzium eine jeweils statistisch signifikante Risikoerhöhung für Myokardinfarkt (+21%), für Stroke (+20%) und des kombinierten Risikos (+16%) (14).

«Viele Krankheiten, die wir zu verhüten versuchen, entstehen schon im Mutterleib»

Interview mit Prof. Dr. med. Christian De Geyter, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel

Herr Prof. De Geyter, was bietet Ihnen dieser Jahreskongress der SGGG?

Prof. Dr. med. Christian De Geyter: Ich finde den Kongress bestens organisiert, auch die freien Mitteilungen waren interessant. Vieles weiss ich zwar schon, aber ich finde es gut, das nochmals neu aufgetischt zu bekommen. Spannend fand ich den Vortrag über Nahrungsergänzungsmittel und Mikronährstoffe.



Christian De Geyter

Die umfassende Sicht auf die Datenlage zur Primärprävention war aber vor allem negativ.

Ein bisschen ernüchternd zwar, weil so viele Interventionen erfolglos blieben, aber für mich hat das auch bestätigt, dass viele der Erkrankungen, die wir zu behandeln versuchen, bereits im Mutterleib entstehen. Davon bin ich fest überzeugt.

Aber wenn das so ist, lässt sich doch kaum etwas machen?

Doch, das gehört zur Geburtshilfe. Wenn die entsprechenden Studien einmal vorliegen, könnte sich durchaus herausstellen, dass wir die zukünftige Gesundheit des Kindes durch Gesundheitsmassnahmen oder Medikamente in der Schwangerschaft günstig beeinflussen können.

Dass man also das innere Milieu der Mutter zugunsten des Kindes verändert?

Ja, aber dazu braucht es noch viele Studien. Dazu muss man auch ganz früh wissen, welches Geschlecht das Kind haben wird. Denn die Entwicklung ist bei Knabe oder Mädchen ganz unterschiedlich.

Das könnte aber auf Widerstand stossen.

Es gibt zurzeit Diskussionen im Parlament darüber, wie früh man das Geschlecht des Kindes bestimmen soll, weil das auch zu Missbrauch führen kann.

Was sagen Sie zu dieser Einmischung der Politik in medizinische Fragestellungen?

Sie ist teilweise nötig, aber sie soll nicht zu eng sein. Ich bin der Meinung, dass die Politik schon gewisse Richtlinien geben soll, um Missbräuche früh zu erkennen und zu stoppen, aber sie soll auch nicht zu streng reglementieren, um weitere Entwicklungen zu ermöglichen. Es wird heute ohnehin immer schwieriger, Studien aufzulegen.

Das dürfte in hohem Mass auf Studien mit Schwangeren und Ungeborenen zutreffen.

Ja, dort ist es nochmals komplizierter.

Sind denn solche Projekte überhaupt realistisch?

Das geht nur, wenn man sich zusammsetzt, mehrere Universitäten oder mehrere Forschungsgruppen, und dann ein Konzept entwickelt. Es gab ja in Basel einmal die Sesam-Studie, die leider gescheitert ist, vor allem weil die Patientinnen nicht mitmachen wollten. Die schwangeren Frauen haben sich gar nicht bereit erklärt für das damalige Konzept. In der Bevölkerung fehlt auch noch etwas die Bereitschaft, an Studien teilzunehmen.

Was lässt sich dagegen unternehmen?

Indem man die Wissenschaft in der Medizin nicht allzu kritisch darstellt, sondern den Benefit der medizinischen Forschung auf die Gesundheit und auf die Lebensqualität hervorhebt.

Zurzeit findet aber eher eine negative Berichterstattung in den Massenmedien statt, Stichwort Sectiohäufigkeit, die ja auch an diesem Kongress Thema war.

Das ist aber eher ein Streit zwischen Hebammen und Ärzten, wenn ich so sagen darf. Die Sectiohäufigkeit ist ein Problem. Da kommen zwei Interessenlagen zusammen: diejenige der Hebammen nach einem spontanen Geburtsverlauf und das Interesse bestimmter Patientinnen, die Geburt ihres Kindes so geplant wie möglich durchzuführen, und diejenigen des Arztes, dass die Geburt in seinen Tagesablauf hineinpasst. Ausserdem spielen auch noch ökonomische Faktoren eine Rolle. Dennoch, der Kaiserschnitt ist natürlich ein Segen für die Geburtshilfe, aber er sollte massvoll eingesetzt werden.

Als Reproduktionsmediziner sehen Sie auch negative Folgen.

Ich sehe häufig Frauen nach Sectio mit Langzeitkomplikationen, bei denen die Sectionarbe dehiszent ist und deshalb eine Schwangerschaft nicht eintreten kann. Allerdings konnte man in grossen Studien nicht zeigen, dass eine Sectio die zukünftige Fertilität beeinträchtigt. In Einzelfällen tut sie das jedoch schon.

Ein weiteres Thema am Kongress war die Fertilitätserhaltung bei Frauen, die sich einer Krebstherapie unterziehen müssen.

Dieses Gebiet entwickelt sich rasant. Das ist eine Folge der guten Überlebensraten der Patientinnen in der Onkologie. Dieser neue Zweig der Reproduktionsmedizin ist zwar noch experimentell, aber vielleicht ist das in zwei, drei Jahren nicht mehr der Fall.

Herr Prof. de Geyter, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Signifikant ist die Verminderung des Sturzrisikos durch 200 bis 1000 IE/Tag Vitamin D (RR: 0,86; 95%-KI: 0,79–0,93) in einer anderen Metaanalyse (15). Die kombinierte Supplementierung von Kalzium plus Vitamin D bei postmenopausalen Frauen über 65 Jahre ergab in einer Metaanalyse eine Reduktion des Frakturrisikos um 12 Prozent (RR; 0,88; 95%-KI: 0,97–0,99) (16). Der Effekt war bei daheim lebenden Frauen weniger ausgeprägt, es profitierten vor allem institutionalisierte Patientinnen. «Allerdings kann man die Verschreibung von Vitamin D ohne vorgängige Bestimmung der Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration bei jeder Frau durchaus infrage stellen, denn die meisten Ergebnisse wurden bei älteren Personen gewonnen. Daten bei jüngeren Individuen ohne nachweislichen Vitamin-D-Mangel sind beispielsweise hinsichtlich der Knochendichte nicht mehr signifikant», betonte Zyriax. Die Korrelation zwischen Spiegeln und Mortalität zeigt einen L-förmigen Verlauf mit einem Optimum bei 50 nmol/l (20 ng/ml) und einem Anstieg bei deutlich höheren Konzentrationen. Eine kürzlich publizierte systematische Übersicht und Metaanalyse von Beobachtungskohorten und Interventionsstudien fand für die Verabreichung von Vitamin D₃ eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei älteren Erwachsenen (RR: 0,89; 95%-KI: 0,80–0,99) (17). Im Gespräch mit den Patienten soll neben möglichen Nutzen immer auch auf den wichtigen Aspekt der Medikamenteninteraktionen (*Kasten*) hingewiesen werden. Patienten sehen Nahrungsergänzungsmittel praktisch nie als Medikamente an und müssen explizit danach gefragt werden. Das ist wichtig bei älteren Patienten, die häufig viele Medikamente verschrieben bekommen und die gleichzeitig auch häufig Supplemente einnehmen.

In der Diskussion plädierte Zyriax vor Beginn einer Vitamin-D-Supplementierung für eine Bestimmung des Serumspiegels, bevorzugt Anfang des Jahres, wenn die Konzentrationen am tiefsten sind. Sie schloss mit der Mahnung: «Vor allem auch gegenüber jüngeren Frauen muss auf die Wichtigkeit von körperlicher Aktivität für die Knochengesundheit hingewiesen werden. Denn was nützen Kalzium und Vitamin D, wenn die Frauen keinen Sport betreiben?»

Halid Bas

Literatur:

1. Estruch R for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368 (14): 1279–1290. Doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
2. Marques-Vidal P et al. Prevalence and characteristics of vitamin or dietary supplement users in Lausanne, Switzerland: the CoLaus study. *Eur J Clin Nutr* 2009 Feb; 63(2): 273–281.
3. Sesso HD 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(18): 2123–2133. Doi: 10.1001/jama.2008.600.
4. Bjelakovic G et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297 (8): 842–857.
5. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 23–33.
6. Ye Y et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; (2): e56803. Doi: 10.1371/journal.pone.0056803.
7. Bazzano LA et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296(22): 2720–2726.
8. Rees K et al. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31; 1: CD009671. Doi: 10.1002/14651858.CD009671.pub2.

Kasten:

Supplemente und Medikamenteninteraktionen

Supplement	Medikament	Interaktion
Vitamin A	Phenprocoumon, Clopidogrel	erhöhtes Blutungsrisiko
Vitamin E	Phenprocoumon	erhöhtes Blutungsrisiko
Kalzium	Alendronat	verminderte Absorption
Kalzium	Atenolol, Doxycyclin, Norfloxacin	verminderte Wirksamkeit
Magnesium	Allopurinol, Aspirin	verringerte Effektivität
Zink	Eisen	verminderte Absorption

Ytley et al. *Am J Nutr* 2007

Take Home Messages

- Hinsichtlich der Primärprävention von kardiovaskulären und neoplastischen Erkrankungen ist die derzeitige Evidenz für einen breiten Einsatz von Supplementen ungenügend.
- Ein allgemeiner Einsatz ist eine Gratwanderung zwischen Risiko und Nutzen.
- Die verfügbaren Quellen für Vitamine und Mikronährstoffe zeichnen sich oft durch inadäquate Dosierung und grosse Variabilität in der Zusammensetzung aus.
- Auch bei ernährungsergänzenden Präparaten ist an Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen zu denken.
- Für gewisse Defizite (Kalzium, Vitamin D, Vitamin B₁₂) müssen die Risikogruppen identifiziert werden.
- Weitere Forschung mit klinischen Studien ist gerechtfertigt.

9. ORIGIN Trial Investigators: n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 309–318. Doi: 10.1056/NEJMoa1203859.

10. Omenn GS et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334 (18): 1150–1155.

11. Lee IM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294 (1): 56–65.

12. Xie Q et al. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (1): 118–127. Doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.16.

13. Nordin BE. The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20 (12): 2135–2143. Doi: 10.1007/s00198-009-0926-x.

14. Bolland MJ et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 29; 341: c3691. Doi: 10.1136/bmj.c3691.

15. Kalyani RR et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58 (7): 1299–1310. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x.

16. Chung M et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155 (12): 827–838. Doi: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005.

17. Chowdhury R et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; Apr 1; 348: g1903. Doi: 10.1136/bmj.g1903.

Quelle: «Health effects of supplements and micronutrients?», im Rahmen des 6. Hauptthemas «Evidenzbasierte Anti-Aging-Medizin». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), 25. bis 27. Juni 2014 in Interlaken.