

A. J. Augustin · Karlsruhe
U. Schmidt-Erfurth · Lübeck

Kritische Worte zur ARED-Studie

**„Eine gründliche Analyse
der Hintergründe der Studie
scheint unabdingbar.“**

Der von Schütt und Mitarbeitern verfasste Artikel stellt eine Zusammenfassung der unter Punkt 10 zitierten Arbeit zu möglicherweise AMD-relevanten Ergebnissen der ARED-Studie dar. Welche Konsequenzen ergeben sich tatsächlich und zum aktuellen Zeitpunkt aus diesen Ergebnissen?

Sollen wir als betreuende Augenärzte nach den Prinzipien der „evidence based medicine“ den betroffenen Patienten die Therapie kommentarlos empfehlen und lediglich Nichtraucher und Ex-Raucher ausklammern?

Dies würde zunächst zweifellos eine Woge des unselektierten und weitläufigsten Gebrauchs diverser Pharmaka und Prophylaktika mit enormen wirtschaftlichen Dimensionen nach sich ziehen. Unabdingbar scheint deshalb eine gründliche Analyse der Hintergründe der Studie und eine kritische Bewertung des Therapieansatzes unter Berücksichtigung der (patho-)biochemischen Bedeutung, um eine verbindliche Bewertung und Nutzbarmachung dieser Pilot-Ergebnisse zu erlauben.

Zunächst ist wissenswert, dass die Initiatoren der Studie beabsichtigten, Lutein und nicht Karotinoide zu verabreichen. Lutein, ein autologes, auch anti-oxidativ wirksames Makulapigment, konnte jedoch aus organisatorischen und ökonomischen Gründen nicht zur Verfügung gestellt werden, obwohl für eine gezielte Luteinsubstitution wesentlich mehr Rationale besteht. Auch entbehrt die gewählte Dosis an Karotinoiden einer wirklich wissenschaftlichen Grundlage in Form von

vorausgegangen experimentellen Ansätzen. Nach Auskunft der AREDS-Investigatoren sollte lediglich eine zulässige Maximaldosis eingesetzt werden, um sich retrospektiv nicht dem Vorwurf einer Unterdosierung aussetzen zu müssen. Die verabreichte Dosis ist entsprechend höher als die der EDCC-Untersuchung, die allerdings ein negatives Ergebnis hatte.

Bei den Substanzen selbst ist anzumerken, dass die gesamte vorliegende Literatur keinen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis zur antioxidativen Wirkung von Kupfer vorlegt. Ernährungswissenschaftler halten vielmehr eine Kupfersupplementierung in der westlichen Welt nicht für sinnvoll. Die Rationale der Kupferanwendung ist vermutlich darin zu sehen, dass eine erhöhte Zinkapplikation zu einer gestörten Kupferverwertung mit den entsprechenden Folgen führen kann (Originaltext: „to prevent potential anemia“). Zink war zum Zeitpunkt der Protokollerstellung der ARED-Studie vor etwa 10 Jahren außerordentlich populär, und wurde deshalb mit in das Schema aufgenommen. Auch wenn für Zink keine wirklich eindeutigen Daten zur antioxidativen Wirkung vorliegen, so kann man doch hypothetisch formulieren, dass Zink generell (wie Calcium und Magnesium) ein wichtiger Faktor bei

Prof. Dr. Albert J. Augustin
Augenklinik, Städtisches Klinikum
Moltkestr. 90, 76133 Karlsruhe
E-Mail: AlbertAugustin@compuserve.com

der Entwicklung der Immunkompetenz und der Organisation und Stabilisierung von Membranstrukturen sowie der Stabilisierung von Enzymen darstellt. Zur therapeutischen Steigerung einer SOD-Wirkung sind beide Substanzen (Zn/Cu) aber sicherlich nicht erforderlich. Zu denken gibt auch die Tatsache, dass Zink alleine keine signifikante Präventivwirkung hatte.

Eine sinnvolle Antioxidantiensupplementierung bedeutet immer, dass auch ein katalysierender „Hilfsstoff“ appliziert werden muss, wenn dieser nicht mit der Nahrung ausreichend zugeführt wird. Früher galt, dass eine Vitamin E-Gabe mit Vitamin C kombiniert werden sollte. Mittlerweile wissen wir, dass dieses Konzept sachlich nicht richtig ist und die effizienten Hilfssubstanzen vielmehr Ubichinone und Liponsäure sind. Die Gabe von Karotinoiden sollte wiederum kombiniert werden mit solchen Flavonoiden, die reduzierend wirken. Die genannten „Hilfsstoffe“ wurden in der ARED-Studie nicht berücksichtigt.

Diese biochemischen Limitationen und, als weiterer wichtiger Aspekt, das Nebenwirkungsprofil der verwendeten Substanzen werfen bei der Interpretation der Studie zahlreiche Fragen auf und erfordern auch einen kritischen Umgang mit den Ergebnissen und entsprechenden Empfehlungen. Bis zur wissenschaftlichen Widerlegung muss die erhöhte Bronchialkarzinomrate mit einem iatrogenen oxidativen Defizit

erklärt werden, da Oxidantien auch zur Tumorzellabwehr benötigt werden. Weitere Analysen der Studienpopulation sollten erfolgen, um neben den Beschwerden im Urogenitalbereich (ebenfalls vereinbar mit einem oxidativen Defizit und erhöhter Infektionsrate) möglicherweise noch andere therapieinduzierte Beschwerde-/Krankheitsbilder aufzudecken. Eine ausführliche Aufklärung unserer Patienten über die eventuellen Therapieeffekte und zu erwartende Nebenwirkungen sollte vor einer Empfehlung in jedem Falle erfolgen.

Auch muss betont werden, dass eine ausgeglichene Vitamin- und Antioxidantien-reiche tägliche Ernährungsbasis einen großen Teil der Supplementierung bereits ersetzt. Artefizielle Supplementierungsprodukte sind nicht immer chemisch rein genug, um Nebenwirkungen aus anderen Inhaltsstoffen auszuschließen.

Es muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass bei einer großen Gruppe der frühen Formen, klassifiziert als AMD-Stadien 1 und 2, keinerlei Wirkung nachweisbar war. Auch konnte kein Aufhalten der Progredienz von frühen Stadien wie 1 nach 2 sowie nach fortgeschrittenen Stadien wie Kategorie 3 und 4 festgestellt werden. Lediglich die Kombination aus Zink und Antioxidantien führte zu einem um 8% reduzierten Risiko einer Progression zur massiven Dekompensation der AMD-Erkrankung und auch nur dann, wenn ein fortgeschrittenes Stadium primär bereits erreicht war und/oder zusätzlich eine Partneraugen-Situation vorlag. Der Effekt trat relativ früh ein, war aber

trotz der zu erwartenden additiven Wirkung über den Beobachtungszeitraum nicht weiter steigerbar, ein ungewöhnlicher Verlauf bei derartigen multiple effect-Studien. Der gewählte Signifikanzlevel der Studie ist mit einem P-Wert von 0,01 außerordentlich gering, da er wegen der zahlreichen Variablen und Interims-Analysen mehrfach modifiziert werden musste. Zahlreiche Patienten der Kategorie 2 wurden retrospektiv aus der Analyse ausgeschlossen wegen des geringen Gesamtrisikos für den Eintritt messbarer negativer Entwicklungen.

Gleichzeitig zeigen uns diese wenn auch solitären und möglicherweise preliminären Ergebnisse, dass oxidative Prozesse eine Rolle bei diesem Krankheitsbild spielen und können uns helfen, die pathogenetischen Zusammenhänge besser zu verstehen. Solange die Ursache der Grunderkrankung jedoch nicht identifiziert ist, d.h selbst der primäre Entstehungsort der Makuladegeneration, in Photorezeptoren, retinalem Pigmentepithel oder Aderhautzirkulation nicht bekannt ist, sollte zur höchsten Zurückhaltung bei der Verbreitung von eingleisigen Therapiemaßnahmen geraten werden.

Albert J. Augustin
Ursula Schmidt-Erfurth