

Dr. med. Christian Heiss, Institut für Biochemie und Molekularbiologie I  
und  
Prof. Dr. med. Malte Kelm, Klinik für Kardiologie,  
Angiologie und Pneumologie,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf



Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. med. Malte Kelm,  
Universitätsklinikum Düsseldorf,  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie,  
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf,  
Tel: 0211-811-8800, Fax: 0211-811-7851,  
E-Mail: kelm@med.uni-duesseldorf.de

# Vitaminsubstitution bei kardiovaskulären Erkrankungen aus der Sicht des Kardiologen

## Teil 2

### Abstract

Als Schlüsselereignis der Entwicklung einer Arteriosklerose und daraus resultierender Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird oxidativer Stress in der Arterienwand angenommen. Fett- und cholesterinreiche Ernährung führt zu einer gesteigerten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Obst- und gemüsereiche Ernährung ist mit einem verminderten Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert. Aufgrund epidemiologischer Beobachtungsstudien wurde dieser Effekt vor allem den antioxidativen und homocysteinsenkenden Eigenschaften der Vitamine A, C, E bzw. B<sub>6</sub> und Folsäure zugeschrieben. Bislang konnte für keine der Substanzen eine lebensverlängernde Wirkung in randomisierten Interventionsstudien nachgewiesen werden. Die therapeutische Substitution einzelner Vitamine zur Arteriosklerosebehandlung wird derzeit nicht empfohlen, da eine mortalitätssenkende Wirkung bisher nicht nachgewiesen ist und potentiell Gefahren birgt.

### Wirksamkeitsnachweis in klinischen Studien

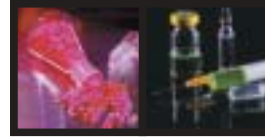
Ziel der Einnahme von Medikamenten ist die Verkürzung der Krankheitsdauer eines Patienten, seine Mortalität günstig zu beeinflussen oder seine Lebensqualität zu verbessern (1). Die Wirksamkeit eines Medikamentes wird daran gemessen, inwieweit es bestimmte mit der Grunderkrankung assoziierte Zielgrößen beeinflussen kann. Bei den Zielgrößen klinischer Studien unterscheidet man harte Endpunkte und Surrogatparameter. Als harte Endpunkte von Studien, die die antiarteriosklerotische Wirkung eines Medikamentes belegen sollen, gelten die Gesamtmortalität, kar-

diovaskuläre Mortalität, Notwendigkeit interventioneller Maßnahmen (Ballondilatation oder Bypass) und Auftreten schwer wiegender Komplikationen (Herzinfarkt oder Schlaganfall). Im Zuge der Evidenzbasierten Medizin wird zunehmend eine Reduktion von harten Endpunkten als Wirksamkeitsnachweis gefordert. Entsprechend den Einschlusskriterien für Studienteilnehmer unterscheidet man Studien, die auf die Primär- oder Sekundärprävention ausgerichtet sind. In Primärpräventionsstudien wird an klinisch gesunden Personen untersucht, inwieweit eine Therapie das erstmalige Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen verhindern kann. In Sekundärpräventionsstudien werden Patienten eingeschlossen, die bereits an klinisch erfassbaren Folgen der Arteriosklerose leiden. Hier wird untersucht, inwieweit eine Therapie das Fortschreiten der Erkrankung bremsen kann.

Je nach der Größe des erwarteten Therapieeffektes müssen große Studienpopulationen über eine lange Zeit untersucht werden, um Einflüsse auf harte Endpunkte wie die Mortalität erfassen zu können. Häufig werden deshalb kurzfristig erfassbare Parameter als Wirksamkeitskriterium untersucht. Beispielsweise ist für die Zulassung eines antihypertensiven Arzneimittels bislang lediglich der Nachweis erforderlich, dass es den Blutdruck senken kann. Nicht nachgewiesen werden muss, dass das Mittel die mit einer langjährigen Hypertonie assoziierte Mortalität als harten Endpunkt reduziert. Die Zielgröße Blutdruck ist in diesem Fall ein Ersatz- oder Surrogatparameter, die Blutdrucksenkung ein Surrogatendpunkt. Klinische, reproduzierbare und sensitive Surrogatparameter der Arteriosklerose umfassen neben den klassischen Risikofaktoren funktionelle und morphologische Verände-



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



<b>Epidemiologische Beobachtungsstudie</b>	Nichtexperimentelle bevölkerungsbezogene Studie, bei der der Untersucher selbst keinen Einfluss auf das Studienkollektiv nimmt; z.B. Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie.
<b>Interventionsstudie</b>	Quasiexperimentelle Studie, in der die durch eine gezielte Veränderung (Intervention) von als krankmachend geltenden Faktoren erzielten Effekte auf die Gesundheit von Bevölkerungsgruppen untersucht werden. Zufällige (randomisierte) Zuordnung zu Therapie- oder Kontroll/Plazebo-Gruppe. Durchführung im Doppelblindverfahren.
<b>Harte Endpunkte</b>	Als harte klinische Endpunkte von Studien, die die antiarteriosklerotische Wirkung eines Medikamentes belegen sollen, gelten die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Notwendigkeit interventioneller Maßnahmen (Ballondilatation oder Bypass).
<b>IMT</b>	Engl. Intima-Media-Thickness; Verdickung der Gesamtdicke von Intima und Media von Leitungsarterien gilt als pathophysiologische, morphologische Vorstufe der Arteriosklerose. Klinischer, reproduzierbarer und sensitiver Surrogatparameter für das kardiovaskuläre Risiko.
<b>Restenose</b>	Erneute Verengung eines Gefäßes nach zunächst erfolgreicher Rekanalisierung (z.B. Ballondilatation).
<b>Risikofaktoren</b>	Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung erhöhen oder die den Beginn einer Erkrankung vorverlegen.

rungen der Gefäßwand (2–4). Diese stellen pathophysiologische, klinisch meist inapparente Vorstufen der Arteriosklerose dar. Es konnte gezeigt werden, dass eine endotheliale Dysfunktion und Verdickung des Intima-Media-Komplexes mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind (5). Als weitere Surrogatparameter kommen biochemische Marker in Betracht, die das Ausmaß einer endothelialen Dysfunktion widerspiegeln. Die viel versprechendsten Marker sind plasmatische Metabolite des NO-Stoffwechsels wie Nitrit und Nitrosothiole (6;7).

Erste Hinweise auf den Zusammenhang bestimmter Faktoren mit der Entstehung einer Erkrankung ergeben sich häufig aus epidemiologischen Beobachtungsstudien. Inwieweit die gezielte Modulation dieses Faktors einen Einfluss auf den Verlauf einer Erkrankung haben kann, also „wirksam“ ist, wird in Interventionsstudien untersucht. In der evidenzbasierten Medizin gelten randomisierte und plazebokontrollierte Interventionsstudien als Goldstandard des Wirksamkeitsnachweises von therapeutischen Interventionen mit dem höchsten

Evidenz-Grad. Beobachtungsstudien hingegen können nur statistische Assoziationen aufzeigen, aber keine Ursache-Wirkungs-Beziehungen belegen. Gute Beobachtungsstudien können vergleichbare Ergebnisse wie randomisierte Interventionsstudien liefern (8).

### Antioxidative Vitamine: A, C und E

#### Ergebnisse aus epidemiologischen Beobachtungsstudien

In drei großen epidemiologischen Beobachtungsstudien (Tabelle 3) wurden die tägliche Vitamin-E-Aufnahme (Fragebögen) und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit gemessen am Auftreten von kardiovaskulären Endpunkten (Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt oder durchgeführte koronare Revaskularisation) untersucht (9–11). In allen drei Studien zeigte sich eine negative Assoziation zwischen dem Risiko, an einer klinisch apparenten koronaren Herzkrankheit zu erkranken, und der Höhe der täglich aufgenommenen Vitamin-E-Menge (1,2–1000 IE).

In zwei der Studien (*Nurses' Health Study* (10), *Health Professionals Follow-up Study* (9)) zeigte sich ein um ca. 40% geringeres Risiko bei Einnahme von >100 IE Vitamin E täglich, einer Menge, die nur durch Einnahme von Vitamin-E-Supplementen zu erzielen ist. Die dritte Studie (*Iowa Women's Health Study*) ergab keinen Hinweis, dass eine Supplementeinnahme mit einer zusätzlichen Risikoreduktion assoziiert ist (11). In der *Health Professionals Follow-up Study* (9) zeigte sich bei männlichen Rauchern ein um fast 30% geringeres Risiko bei Einnahme von ca. 6 mg (19.000 IU)  $\beta$ -Carotin, entsprechend 0,5 mg Vitamin A, täglich. In keiner der drei genannten Studien (9–11) bestanden Assoziationen zwischen dem Auftreten einer koronaren Herzkrankung und der Vitamin-C-Aufnahme. Nur in einer einzigen Arbeit (12), bei der Daten des ersten *National Health and Nutrition Examination Survey* analysiert wurden, ist eine geringere kardiovaskuläre Mortalität bei Personen mit regelmäßiger Einnahme von Vitamin-C-Supplement beschrieben. Hier wurden allerdings keine Korrekturen für die Aufnahme weiterer Antioxidantien durchgeführt.

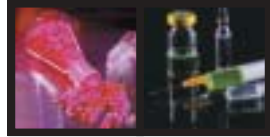
### Interventionsstudien

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von randomisierten Studien wurde der Effekt von antioxidativen Vitaminen auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität untersucht (13). In die Analyse gingen sieben Studien mit Vitamin E und acht mit  $\beta$ -Carotin ein. Alle Studien umfassten mehr als 1000 Individuen. Der täglich applizierte Dosisbereich für Vitamin E war 50–800 IE, für  $\beta$ -Carotin 15–50 mg, und die Studienteilnehmer wurden über 1,4 bis 12

Vitamin A	0,8 – 1 mg bzw. 2.664–3.330 IU (entspricht 9,6 – 12 mg bzw. 31.680–39.600 IU $\beta$ -Carotin)
Vitamin B <sub>6</sub>	1,3 – 1,5 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	3 $\mu$ g
Vitamin C	100 mg
Vitamin E	12 – 15 mg TÄ bzw. 18 – 22 IE
Folsäure	400 $\mu$ g









EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



FORTSETZUNG VON SEITE 9

**Tabelle 3:**  
Studien zur kardiovaskulären Wirksamkeit von Vitaminen.

-  = positiver Effekt
-  = neutraler Effekt
-  = negativer Effekt

	Beobachtungsstudien	Interventionsstudien	
		Surrogatparameter	Harte Endprodukte
	β-Carotin (9) Vitamin C (12) Vitamin E (9 – 11)	Vitamin C (21) Vitamin C+E (16; 23) Folat (36) Folat+Vitamin B <sub>6</sub> +B <sub>12</sub> (28)	(Vitamin E (14)) (Folat+Vitamin B <sub>6</sub> +B <sub>12</sub> (29))
		Vitamin C (9 – 11)	Vitamin E (15) Vitamin C (22)
		β-Carotin+Vitamin C+E (20)	β-Carotin (13;37) β-Carotin+Vitamin A (17) Vitamin C+E (19)

Jahre beobachtet. Die Gesamtmortalität wurde in den Vitamin-E-Studien bei insgesamt 81.788 und in den β-Carotin-Studien bei 138.113 Personen erfasst. Für die Behandlung mit Vitamin E zeigte sich keine signifikant verminderte Gesamtmortalität (11,3 vs. 11,1%; p=0,42), Senkung der kardiovaskulär bedingten Sterblichkeit (6,0 vs. 6,0%; p=0,86) oder Reduktion zerebrovaskulärer Zwischenfälle (3,6 vs. 3,5%; p=0,31) im Vergleich zur Kontrolltherapie. Nur in der *Cambridge Heart Antioxidant Study* (CHAOS), einer Sekundärpräventionsstudie, führte die tägliche Gabe von >400 IE Vitamin E zu einer signifikant geringeren Häufigkeit nichttödlicher Herzinfarkte bei unveränderter Gesamtmortalität (14). β-Carotin führte zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg der Gesamtmortalität (7,4 vs. 7,0%; p=0,003) und leichter Steigerung der kardiovaskulären Sterblichkeit (3,4 vs. 3,1%; p=0,003). Die tägliche Einnahme von Vitamin E (400 IE) über 4–5 Jahre hatte keinen Einfluss auf die Zunahme der Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotisarterie bei Personen mit koronarer Herzkrankheit oder Diabetes (15). In Kombination mit Vitamin C (2x136 IE/d Vitamin E plus 2x250 mg/d retardiertes Vitamin C) zeigte sich für männliche Hypercholesterinämiker in einer weiteren Studie eine signifikant geringere Zunahme der IMT über den Untersuchungszeitraum (16).

Der *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET; n > 18.000 Raucher, Exraucher und Asbestarbeiter) wurde 21 Monate vor dem geplanten Studienende vorzeitig abgebrochen. Die Gesamtmortalität und Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und Lungenkrebs waren in der Gruppe, die täglich 30 mg β-Carotin und 7,5 mg Retinol erhalten hatten deutlich höher als in der Placebogruppe (17). In einer ähnlichen Studie, der *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study* (ATBC), bei der der Effekt von 50 mg α-Tocopherol, 20 mg β-Carotin, beiden Substanzen oder Placebo in einer Population von > 29.000 Rauchern untersucht wurde, zeigte sich eine erhöhte Mortalität durch Lungenkrebs und koronare Herzkrankheit (18).

In diesem Zusammenhang scheint es wichtig, zwei weitere kleine Studien zu erwähnen, die eine potentiell schädliche Wirkung antioxidativer Vitamine bei Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzkrankheit nahe legen. Im *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen* (WAVE) *Trial*, zeigte sich bei postmenopausalen Frauen, die täglich 400 IE Vitamin E und 500 mg Vitamin C einnahmen, eine höhere Gesamtmortalität im Vergleich zur Placebo-Gruppe (19). Die Ergebnisse der *HDL-Atherosclerosis Study* (HAT) zeigen, dass die zusätzliche Einnahme von 800 IU Vitamin E, 1000 mg Vitamin C, 25 mg β-Carotin und 100 µg Selen den positiven Effekt einer cholesterinsenkenden Therapie mit Simvastatin und Niacin aufheben kann (20).

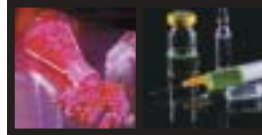
In zahlreichen Interventionsstudien wurde der Effekt von Vitamin C und E auf Surrogatparameter der Arteriosklerose untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 500 mg Vitamin C über 30 Tage bei Hypertonikern zu einer Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 mmHg führt (21), aber keinen Einfluss auf die eingeschränkte endothelabhängige Dilatation hatte (22). Im Gegensatz dazu konnte bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie nur die Kombination einer cholesterinsenkenden Diät mit der Gabe von Vitamin C (500 mg/d) und E (400 IE/d) über 6 Wochen eine eingeschränkte endothelabhängige Vasodilatation verbessern (23). Cholesterinsenkende Diät allein hatte keinen Effekt.

### Homocystein, Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub>

Erhöhte Homocysteinkonzentrationen stellen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit dar (24–26). Durch die Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> und Folsäure kann die Homocysteinkonzentration gesenkt werden. Eine Meta-Analyse über 12 randomisierte Studien, die den Effekt von Folsäure auf die Homocysteinplasmakonzentration untersucht haben, ergab die Schlussfolgerung, dass



**EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT**



die tägliche Gabe von 0,5–5 mg Folsäure die Homocysteinkonzentration um die Hälfte bis ein Drittel senken kann (27).

Akute und chronische Gabe von 5 mg/d Folsäure kann bei Rauchern die endothelabhängige Dilatation verbessern und den Blutdruck senken (28).

Viel versprechende neuere randomisierte Sekundärpräventionsstudien konnten zeigen, dass eine homocysteinsenkende Therapie bestehend aus 1 mg Folsäure, 10 mg Vitamin B<sub>6</sub> und 400 µg B<sub>12</sub> die Restenoserate als Surrogatparameter (*The Swiss Heart Study*, (28)) und erneute Revaskularisation als harten Endpunkt (29) nach perkutaner koronarer Intervention signifikant senken kann. Bislang konnte nicht in placebokontrollierten Interventionsstudien gezeigt werden, dass durch Senkung des Homocysteinspiegels die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität signifikant gesenkt werden kann.

### n-3-Fettsäuren

Eine weitere potentiell wichtige Substanzgruppe stellen die essenziellen, mehrfach ungesättigten n-3-Fettsäuren dar, welche in einer Dosierung von ca. 850 mg bei Postinfarkt Patienten zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit geführt haben (30). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird hier nicht auf diese heterogene Substanzklasse eingegangen.

### Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Ergebnisse aus epidemiologischen Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass die Einnahme von Vitamin-A-, C- und E-Supplementpräparaten die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit in bis zu 40% der Fälle verhindern kann. In Interventionsstudien hatten Vitamin C und E keinen Einfluss auf harte kardiovaskuläre Endpunkte. Nur in einer der Studien (14) zeigte sich bei Einnahme von > 400 IE Vitamin E eine Reduktion nichttödlicher Herzinfarkte ohne Einfluss auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises in Interventionsstudien kann die Einnahme von antioxidativen Vitaminen C und E zur Prävention der

Arteriosklerose zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Vor der Einnahme von hoch dosierten (Pro)Vitamin-A-Supplementen müssen insbesondere Raucher und Ex-Raucher gewarnt werden, da hierdurch potentiell das Risiko zunimmt, an Lungenkrebs zu erkranken.

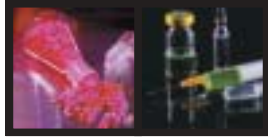
Hohe Homocysteinkonzentrationen im Plasma sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Die Einnahme von Folat, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> kann den Homocysteinspiegel möglicherweise senken. Unbekannt ist jedoch, ob eine Senkung, ob durch Vitamine oder spezielle Ernährung, das kardiovaskuläre Risiko vermindern kann. Aufgrund der geringen durchschnittlichen Folataufnahme in der Gesamtbevölkerung und des häufigen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels aufgrund schlechter Resorption im Alter scheint eine Supplementierung sinnvoll. Solange aber keine Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, kann auch keine Empfehlung zur Supplementierung mit Vitamin B<sub>6</sub> oder Folsäure ausgesprochen werden. Es gilt jedoch, dass eine gemüse- und obstreiche Kost in besonderem Maße den Vorgaben einer präventiven, gesundheitsfördernden Ernährung gerecht wird. Durch einen bewussten Verzehr von überwiegend Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft wird die Zufuhr von antioxidativ wirksamen, günstig bewerteten Nährstoffen deutlich erhöht. Eine ausgewogene Ernährung überwiegend pflanzlicher Herkunft scheint zudem große Mengen sekundärer Pflanzenstoffe wie die Polyphenole zu enthalten, welche sich ebenfalls potentiell positiv auf das Gefäßsystem auswirken können (31). Frisches Obst und Gemüse kann aufgrund der relativ geringen Energiedichte, dem hohen Anteil an Ballaststoffen und geringem Cholesteringehalt dazu beitragen, das Gewicht zu reduzieren sowie das Cholesterin und den Blutdruck zu senken (32–35).

### Literaturverzeichnis

1. Böger RH. Endpunkte klinischer Studien: Surrogatparameter oder „harte Endpunkte“? *Internist (Berl)*. 2002;43:493-497.
2. Preik M, Lauer T, Heiß C, Tabery S, Strauer BE, Kelm M. Automated Ultrasonic Measurement of Human Arteries for the Determination of Endothelial

- Function. *Ultraschall Med*. 2000;21:195-198.
3. Ludwig M, Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. Intima-Media-Dicke der Karotisarterie: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt. *Ultraschall Med*. 2003;24:162-174.
4. Balletshofer BM, Rittig K, Stock J, Haring HU. Indikatoren einer beginnenden Arteriosklerose: Erfassung der endothelialen Dysfunktion mittels hochauflösendem Ultraschall. *Ultraschall Med*. 2003;24:153-161.
5. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlagger R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 2000;86:207-210.
6. Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiß C, Strauer BE, Feelisch M, Kelm M. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma. *J Clin Invest*. 2002;109:1241-1248.
7. Lauer T, Kleinbongard P, Kelm M. Indexes of NO bioavailability in human blood. *News Physiol Sci*. 2002;17:251-255.
8. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342:1887-1892.
9. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 1993;328:1450-1456.
10. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med*. 1993;328:1444-1449.
11. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1996;334:1156-1162.
12. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology*. 1992;3:194-202.
13. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2003;361:2017-2023.
14. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996;347:781-786.
15. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis-The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;919-925.
16. Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression:





FORTSETZUNG VON SEITE 11

- the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation*. 2003;107:947-953.
17. 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;334:1150-1155.
  18. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:1029-1035.
  19. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2432-2440.
  20. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-1592.
  21. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Frei B, Keaney JF, Vita JA. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet*. 1999;354:2048-2049.
  22. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, Keaney JF, Vita JA. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial Dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;H528-H534.
  23. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation*. 2003;108:1059-1063.
  24. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202-1208.
  25. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277:1775-1781.
  26. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049-1057.

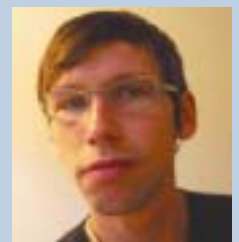
27. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1998;316:894-898.
28. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001;345:1593-1600.
29. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:973-979.
30. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354:447-455.
31. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular Effects of Cocoa Rich in Flavan-3-ols. *JAMA*. 2003;1030-1031.
32. Krauss RM, Eckel RH, Howard B et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284-2299.
33. Arbeitsgruppe „Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr“. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1 ed. **Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)**, 2003.
34. Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:591-595.
35. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:178-182.
36. Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SHD. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *Journal of Internal Medicine*. 2002; 252:497-503.
37. The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029-1035.



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Autoren

Dr. med. C. Heiss hat an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Humanmedizin studiert und promoviert (Titel der Dissertation: S-Nitrosothiole als biochemische Marker der endothelialen Dysfunktion). Anschließend hat er im kardiologischen Labor (Leiter Prof. Dr. Malte Kelm) der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. B.E. Strauer) über die endotheliale Dysfunktion und die Rolle von Stickstoffmonoxid in der Arteriosklerose gearbeitet. Wissenschaftlicher Schwerpunkt war die Therapie der endothelialen Dysfunktion. Seit Juli 2003 ist er im Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Sies) tätig und beschäftigt sich mit dem Einfluss von Polyphenolen aus Kakao auf die endotheliale Dysfunktion.



Prof. Dr. med. M. Kelm hat an der Universität zu Köln Humanmedizin studiert und promoviert. Anschließend war er Assistent an der Universitätsnervenklinik Köln, Abteilung für Neurologie, und am Max-Planck-Institut für Hirnforschung (Direktor: Prof. Dr. W.D. Heiß). In den folgenden zwei Jahren war er wissenschaftlicher Assistent am Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Schrader). Seit 1989 ist er in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. B.E. Strauer) tätig. 1996 habilitierte er sich für das Fach Innere Medizin. 1996 erhielt er den Walter-Clawiter-Preis, 2002 den Albert-Fraenkel-Preis und 2003 den Arthur-Weber-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen die Analyse von kardiovaskulären Funktionsstörungen bei der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie, die Bedeutung von Adenosin, NO und Katecholaminen für die Gefäßfunktion, die biochemische Analyse des Metabolismus von Stickoxiden sowie die molekulare Analyse der endothelialen Dysfunktion.

# Fortbildungs-Fragebogen

1. Welche der folgenden Studien belegt eindeutig, dass die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit durch Vitamin A verhindert werden kann?

- A)  CHAOS                      B)  Keine Studie  
C)  SECURE                    D)  CARET

2. Welche der folgenden Studien musste vorzeitig abgebrochen werden?

- A)  CHAOS                      B)  Keine Studie  
C)  SECURE                    D)  CARET

3. In welcher Studie zeigte sich bei homocysteinsenkender Therapie nach Ballondilatation eine verminderte Restenoserate?

- A)  The Swiss Heart Study  
B)  Cambridge Heart Antioxidant Study  
C)  Cambodian Heart Study  
D)  Keine Studie

4. Welcher der folgenden Punkte ist ein harter Endpunkt?

- A)  Verdickung der Intima            B)  Endotheliale Dysfunktion  
C)  Kardiovaskuläre Mortalität    D)  Blutdrucksenkung

5. Epidemiologische Studien legen nahe, dass eine negative Assoziation zwischen der Vitamin-E-Aufnahme und dem kardiovaskulären Risiko besteht. Welche der folgenden Studien gehört nicht dazu?

- A)  Health Professionals Follow-up Study  
B)  Iowa Women's Health Study  
C)  Nurses' Health Study  
D)  The Swiss Heart Study

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Bitte senden Sie das Antwortfax bis spätestens 31.12. dieses Jahres. Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

6. In welcher Studie zeigte sich eine Reduktion nichttödlicher Herzinfarkte bei unveränderter Gesamtmortalität nach Einnahme von Vitamin E?

- A)  Physicians Health Study  
B)  Cambridge Heart Antioxidant Study  
C)  Health Professionals Follow-up Study  
D)  Iowa Women's Health Study

7. Welcher Studientyp hat in der Evidenzbasierten Medizin den höchsten Evidenzgrad?

- A)  randomisierte kontrollierte Interventionsstudie  
B)  Epidemiologische Beobachtungsstudie  
C)  Case-report  
D)  Expert Opinion

8. Welche Studie belegt eindeutig, dass die kardiovaskuläre Mortalität durch Vitamine signifikant gesenkt werden kann?

- A)  CHAOS                      B)  Keine Studie  
C)  SECURE                    D)  CARET



0 2 1 1 / 8 1 - 1 4 7 8 1



## Fax-Formblatt mit Ihrem Anliegen

---

---

---

---

---

**BITTE UNBEDINGT IHRE POSTANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!**

---

---

---

Apothekenstempel

### Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

### Biologie

PD Dr. C. Paßreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

### Technologie

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

### Pharmakologie

Prof. Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- € (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Name, Vorname

Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

Datum / Unterschrift