

# Antioxidanzien in der Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs

## Randomisierte klinische Interventionsstudien

**ULRICH MOSER**



Die im vorangehenden Beitrag geschilderten Resultate der Beobachtungsstudien waren überzeugend genug, um den Beweis der Antioxidans-Hypothese, nämlich den Schutz vor Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen durch antioxidative Vitamine, anhand randomisierter Interventionsstudien anzutreten, zumal die Hypothese auch durch mechanistische In-vitro-Versuche sowie in Tiermodellen belegt werden konnte. Im Folgenden werden vor allem Studien aufgeführt, die über Plasmaspiegel verschiedener Antioxidanzien zu Beginn der Untersuchung berichtet haben, und zwar in Anlehnung an die Schlussfolgerungen aus der vorangehenden Arbeit von M. Eichholzer. Ein Anspruch auf Vollständigkeit kann hier nicht erhoben werden.

Erste Resultate früher Interventionsstudien erschienen zunächst vielversprechend. So zeigte sich in der Linxian-Studie, dass die Gesamtmortalitätsrate sowie die krebsbedingte Mortalität durch die Verabreichung von täglich 15 mg Betakarotin, 50 µg Selen und 30 mg Vitamin E während 5,25 Jahren signifikant gesenkt werden konnte (1). In einer weiteren Studie, die in England bei Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Problemen durchgeführt worden war, liess sich die Anzahl weiterer Infarkte durch Gabe hoher Vitamin-E-Dosen vermindern (2).

### **Unerwartet negative Studienresultate**

Die Begeisterung für die Antioxidanzien verflog allerdings mit der Bekanntgabe von eher ernüchternden Resultaten aus nachfolgenden grossen, randomisierten Interventionsstudien. In einer Subgruppenanalyse der finnischen Studie Alpha-Tocopherol Betakarotin Cancer Prevention (ATBC) bei Rauchern hatten Männer mit überstandem Herzinfarkt, die täglich 50 mg Vitamin E eingenommen hatten, zwar weniger neue Herzinfarkte als die Kontrollgruppe, dagegen zeigten die Männer der Betakarotin-Gruppe (20 mg/Tag) ein erhöhtes Infarktrisiko (3). In der

Betakarotin-Gruppe war zudem das Lungenkrebsrisiko signifikant erhöht, sodass diese Studie insgesamt keine Hinweise auf eine positive Wirkung der antioxidativen Supplementierung auf die Primärprävention erkennen liess (4). Die zweite Studie, die über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach täglicher Supplementierung mit 30 mg Betakarotin plus 25 000 IU Vitamin A berichtete, wurde ebenfalls bei schweren Rauchern beziehungsweise Asbestarbeitern durchgeführt (18). Weder die nachfolgende Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE) noch die 2002 publizierte Heart Protection Study (HPS) zeigten irgendeinen Nutzen, aber auch keine Nachteile bei Gaben hoher Dosen Vitamin E oder einer Kombination von Vitamin E, C und Betakarotin (5, 6). In einer weiteren Studie (GISSI) erhielten Patienten, die bereits wegen eines Herzinfarkts behandelt worden waren, zusätzlich zu ihrer üblichen Medikation täglich entweder 300 mg Vitamin E beziehungsweise 1 g Omega-3-Fettsäuren (PUFA; EPA und DHA), eine Kombination von beidem oder Plazebo. Die kardiovaskulär bedingten Todesfälle waren in den darauffolgenden 3<sup>1/2</sup> Jahren in der PUFA-Gruppe signifikant verringert, in der Vitamin-E-Gruppe nahm dagegen lediglich der plötzliche

Herztod um 35 Prozent ab (7). Zwischen 1992 und 2004 wurden 39 876 gesunde, über 45-jährige amerikanische Frauen in eine 10-jährige Studie einbezogen (Women's Health Study). Sie erhielten entweder 600 IU (400 mg) Vitamin E jeden zweiten Tag beziehungsweise Plazebo oder Aspirin. Die kardiovaskulären Todesfälle waren in der Vitamin-E-Gruppe um 24 Prozent verringert, und in der Gruppe der über 65-Jährigen beobachtete man eine 26-prozentige Reduktion der kardiovaskulären Erkrankungen. Vitamin E zeigte allerdings weder auf die Gesamtmortalität noch die Zahl der Krebserkrankungen einen Einfluss. Leider wurden die Plasmaspiegel der Probanden in dieser Studie nicht gemessen, sondern es wurde lediglich erwähnt, dass 38,4 Prozent der Frauen in der Plazebogruppe ein Multivitaminpräparat eingenommen hatten (8).

Es gibt zahlreiche weitere Studien, in denen sich der gesundheitliche Nutzen einer Supplementierung mit antioxidativen Vitaminen nicht oder zumindest nicht in dem erwarteten Umfang nachweisen liess. So wurde beispielsweise in den Jahren 1994 bis 2002 in Frankreich eine gross angelegte plazebokontrollierte Studie (SU.VI.Max-Studie) mit 13 017 Freiwilligen

durchgeführt, in der die Probanden für die Dauer von 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren entweder eine Kombination von 120 mg Vitamin C, 30 mg Vitamin E, 6 mg Betakarotin, 100 µg Selen und 20 mg Zink oder ein Placebo erhielten. Während sich bei den Männern zwar eine verminderte Krebsinzidenz und eine reduzierte Gesamtmortalität beobachten liessen, blieben solche Ergebnisse bei den Frauen aus. Die Autoren vermuteten, dass die bei den männlichen Probanden zu Studienbeginn gemessenen geringeren Plasmaspiegel antioxidativer Vitamine für die unterschiedlichen Studienergebnisse mitverantwortlich sein könnten (9). Vergleichbar zwiespältig sind auch die Ergebnisse der Studie Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP). Hier erhielten 520 Männer und Frauen, Raucher und Nichtraucher, im Alter von 45 bis 69 Jahren entweder 180 mg Vitamin E, 500 mg Vitamin C oder eine Kombination beider Vitamine beziehungsweise Placebo über einen Zeitraum von 3 Jahren. Während weder in der Vitamin-E- noch in der Vitamin-C-Gruppe eine Wirkung festzustellen war, verlangsamte sich die (mittels Ultraschall ermittelte) Verdickung der Karotis in der Kombinationsgruppe signifikant (10).

**Diskrepanz zwischen Beobachtungs- und Interventionsstudien**

Um die offensichtliche Diskrepanz zwischen den Beobachtungs- und Interventionsstudien erklären zu können, muss man überprüfen, ob die Erkenntnisse aus den Beobachtungsstudien auch in Aufbau und Design der Interventionsstudien eingeflossen sind. Aus dem vorhergehenden Beitrag von M. Eichholzer ging hervor, dass eine ungenügende antioxidative Versorgung mit entsprechend niedrigen Plasmaspiegeln, die eine marginale Antioxidanzienzufuhr belegen, mit einem erhöhten kardiovaskulären oder Krebsrisiko korrelierte.

In der *Tabelle* sind die Plasmawerte der jeweiligen Placebogruppen aus den hier angeführten Studien aufgelistet, soweit sie in der entsprechenden Literatur angegeben wurden. Aus dieser *Tabelle* geht klar hervor, dass die Probanden in allen Studien, mit Ausnahme der Linxian-Studie, ernährungsphysiologisch offenbar ausreichend versorgt waren. Da die Studienteilnehmer offensichtlich nicht aufgrund ihres bereits bestehenden Vitaminstatus randomisiert worden waren, können die Studien lediglich die Frage beantworten, ob die Zufuhr pharmakolo-

gischer Dosen zusätzlich zu einer bereits bestehenden ausreichenden Versorgung einen gesundheitlichen Vorteil bringen kann. Die Ergebnisse der Studien zeigen eindeutig, dass dies für die allgemeine Bevölkerung nicht zutrifft. Die Supplementierung mit Antioxidanzen kann vielmehr nur dann von Nutzen sein, wenn eine Erkrankung auf einer langfristig schlechten antioxidativen Versorgung basiert. Die Ätiologie von Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs ist jedoch sehr komplex, und ein Mangel an essenziellen Nahrungskomponenten ist nur einer von vielen auslösenden Faktoren.

**Polymorphismen und Grunderkrankung bestimmen den Antioxidanzienbedarf**

Die Empfehlungen zur Einnahme der Vitamine beruhen auf der Annahme, dass es einen durchschnittlichen Bedarf gibt mit einer geschätzten Abweichung von ± 20 Prozent. Für Vitamin C konnte jedoch beispielhaft gezeigt werden, dass diese Schätzungen keine Allgemeingültigkeit besitzen. In einer Metaanalyse wurden verschiedene Arbeiten zusammengefasst, die sowohl entsprechende Einnahmedaten als auch Plasmaspiegel von Vitamin C enthielten. So konnte die Einnahme plus Streuung berechnet werden, die erforderlich ist, um einen Vitamin-C-Spiegel von 50 µmol/l zu erreichen. Appliziert man die Regeln des US Food and Nutrition Board (11), erhält man einen RDA (recommended daily allowances)-Wert von 100 mg, der auch den Empfehlungen der DACH-Referenzwerte entspricht (12). Hingegen folgte die Streuung keiner Normalverteilung, sondern war gegen höhere Dosen geschweift, was darauf schliessen lässt, dass es Bevölkerungsgruppen gibt, die höhere Vitamin-C-Mengen zuführen müssen, um den empfohlenen Plasmaspiegel von 50 µmol/l zu erreichen (13). Dies ist auch in Übereinstimmung mit der in der vorhergehenden Arbeit von M. Eichholzer erwähnten Zufuhrempfehlung von 75 bis 150 mg pro Tag. Leider fehlen entsprechende Daten für andere Antioxidanzen. Darüber hinaus gibt es immer mehr Hinweise, dass auch Polymorphismen be-

**Tabelle: Plasmakonzentrationen einzelner Antioxidanzen in den Placebogruppen einiger Interventionsstudien**

	Betakarotin µmol/l	Vitamin E µmol/l	Vitamin C µmol/l
<b>Empfohlene Plasmakonzentration (14)</b>	<b>0,40</b>	<b>30,0</b>	<b>50,0</b>
AREDS (16)	0,48	39,0	58,1
ASAP (10): Werte zu Beginn der Studie			
Raucher	0,28	29,7	57,4
Nichtraucher	0,39	33,5	68,1
Raucherinnen	0,44	31,2	69,8
Nichtraucherinnen	0,59	35,4	82,5
ATBC (3)	0,35	28,8	
CARET (18)	0,32		
CHAOS (2)		33,2	
HPS (6)	0,32	27,0	43,2
Linxian: Dysplasia (19)	0,21		22,5
Linxian: General (1)	0,22		30,7
SU.VI.MAX (20)			52,8
Männer	0,56	31,7	
Frauen	0,76	31,7	
WHS (21)	0,37		61,3

stimmter Proteine bei der Vitaminversorgung ausschlaggebend sein können. So gibt es für den Hämoglobintransporter Haptoglobin (Hp) zwei Genotypen, wobei das Hp-2-Allel einen geringeren antioxidativen Schutz gewährt. Dieser führt bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko.

Zwei klinische Studien (HOPE und ICARE [14]), untersuchten die Rolle von Vitamin E auf kardiovaskuläre Endpunkte. Dabei benutzten sie dieselben Zielgrößen: Myokardinfarkt, Hirnschlag und kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Beide Studien benutzten zudem dieselbe Dosierung von 400 IU Vitamin E/Tag und rekrutierten Probanden in der gleichen Altersgruppe (> 55 Jahre).

Aus der HOPE-Studie wurden die Diabetiker mit Hp-2-2-Genotyp unter den Studienteilnehmern ausgesucht und mit den Probanden der ICARE-Studie in einer Metaanalyse neu ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Gabe von Vitamin E bei diesen 1833 Probanden das Risiko für einen Herzinfarkt, Hirnschlag oder Herztod signifikant verringerte (Odds ratio: 0,58; KI: 0,40–0,86;  $p = 0,006$ ) (15).

Wenn man bedenkt, dass die Prävalenz des Hp-2-2-Genotyps in den westlichen Populationen 36 Prozent beträgt (Hp 1-1 16%; Hp 2-1 48%), sollte man solche Ergebnisse bei der Prävention unbedingt berücksichtigen.

### Schlussfolgerung

Beobachtungsstudien haben uns gelehrt, dass ein Mangel an Antioxidanzien einen zusätzlichen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krebs darstellt. Die nachfolgenden Interventionsstudien, die den Beweis der Wirksamkeit der antioxidativen Vitamine erbringen sollten, wurden jedoch ausgelegt, als ob die Antioxidanzien eine vom individuellen Versorgungsstatus unabhängige, weitere Wirksamkeit entwickeln könnten. Dass dem so nicht sein kann, ist eigentlich nicht erstaunlich. Die hin und wieder beobachteten positiven Ergebnisse scheinen vielmehr darauf zurückzuführen zu sein, dass zufälligerweise Personen mit einem Antioxidanzienmangel oder einem erhöhten Bedarf in die Studie einbezogen

wurden. Werden dagegen gezielt solche Teilnehmer einbezogen, bei denen ein tatsächlicher Mangel an Antioxidanzien krankheitsbestimmend ist, wird die Supplementierung – und damit das Beheben des Mangels – auch zu positiven Ergebnissen führen, wie die zuletzt erwähnten Studien beweisen.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Ulrich Moser

Holbeinstrasse 85, 4051 Basel

E-Mail: ulrichmoser@bluewin.ch

### Referenzen:

1. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am J Clin Nutr.* 1995 Dec; 62 (6 Suppl): 1424S–1426S.
2. 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 Mar 23; 347 (9004): 781–786.
3. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomised beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet.* 1997 Jun 14; 349 (9067): 1715–1720.
4. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, Huttunen JK. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23; 158 (6): 668–675.
5. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20; 342 (3): 154–160.
6. 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 Jul 6; 360 (9326): 23–33.
7. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999 Aug 7; 354 (9177): 447–455. Erratum in: *Lancet* 2001 Feb 24; 357 (9256): 642. *Lancet.* 2007 Jan 13; 369 (9556): 106.
8. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jul 6; 294 (1): 56–65.
9. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22; 164 (21): 2335–2342. Erratum in: *Arch Intern Med.* 2005 Feb 14; 165 (3): 286.
10. Salonen JT, Nyssönen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Lakka TA, Rissanen T, Leskinen L, Tuomainen TP, Valkonen VP, Ristonmaa U, Poulsen HE. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med.* 2000 Nov; 248 (5): 377–386.

11. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2000). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academic Press, Washington DC.
12. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (2000). Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Umschau Braus GmbH, Frankfurt am Main.
13. Brubacher D, Moser U, Jordan P. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000 Sep; 70 (5): 226–237.
14. Milman U, Blum S, Shapira C, Aronson D, Miller-Lotan R, Anbinder Y, Alshiek J, Bennett L, Kostenko M, Landau M, Keidar S, Levy Y, Khemlin A, Radan A, Levy AP. Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Feb; 28 (2): 341–347. Epub 2007 Nov 21.
15. Blum S, Vardi M, Brown JB, Russell A, Milman U, Shapira C, Levy NS, Miller-Lotan R, Asleh R, Levy AP. Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype. *Pharmacogenomics.* 2010 May; 11 (5): 675–684.
16. Biesalski HK, Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdoerfer G, Kasper H, Sies H, Weisburger J. Antioxidant vitamins in prevention. *Clin Nutr.* 1997 Jun; 16 (3): 151–155.
17. ARES report no. 8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct; 119 (10): 1417–1436. Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2008 Sep; 126 (9): 1251.
18. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2; 334 (18): 1150–1155.
19. Dawsey SM, Wang GQ, Taylor PR, Li JY, Blot WJ, Li B, Lewin KJ, Liu FS, Weinstein WM, Wiggert S, et al. Effects of vitamin/mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the esophagus and stomach: results from the Dysplasia Trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Mar; 3 (2): 167–172.
20. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Faure H, Arnaud J, Dupont N, Malvy D, Roussel AM, Briançon S, Favier A. «The SU.VI.MAX Study»: a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. Supplementation on vitamins et minéraux oxydants. *Food Chem Toxicol.* 1999 Sep–Oct; 37 (9–10): 925–930.
21. 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 May 20; 328 (20): 1444–1449.