



Vitamin E bei koronarer Herzkrankheit?

Erkenntnisse und Grenzen der klinischen Prüfung

*Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!*

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK) sind die häufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Viele der Risikofaktoren, die den Krankheitsverlauf beschleunigen, führen zu einer Steigerung der Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen in der Blutgefäßwand (z.B. Rauchen, Hypercholesterolemie). Hierzu zählen vor allem Superoxid ($O_2^{\cdot-}$) aber auch viel stärkere Oxidantien wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder Peroxynitrit ($ONOO^{\cdot-}$). Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung der antioxidativen Kapazität der Blutgefäßwand. Aus den gewonnen Erkenntnissen wurde eine Hypothese postuliert, nach welcher „**vaskulärer oxidativer Stress**“ eine wesentliche Rolle für die Pathogenese der koronaren Herzkrankheit spielt. So ließ sich tierexperimentell und klinisch zeigen, dass eine pharmakologische Verminderung der vaskulären Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen mit einer Verlangsamung der Progression der Atherosklerose oder einer Verminderung der Mortalität der KHK einhergeht. Dies gilt z.B. für ACE-Hemmer (Captopril etc.), Statine (Lovastatin etc.), Acetylsalicylsäure oder Nitrate (Isosorbidmononitrat etc., experimentell). Darüber hinaus hat sich am Konzept des vaskulären oxidativen Stresses erneut und mit Nachdruck die Frage entzündet, ob und inwieweit die Gabe antioxidativer Vitamine, allen voran α -Tocopherol und Ascorbinsäure, protektive Wirkungen bei der KHK auslösen kann. Anders ausgedrückt: Lohnt sich für einen KHK-Patienten die zusätzliche Einnahme von antioxidativen Vitaminen?

Alleinige Substitution von Vitamin E

Frühere Beobachtungsstudien haben eine umgekehrte Beziehung zwischen der KHK und dem Verzehr von α -Tocopherol-reichen Früchten und Gemüse gezeigt. Weitere Untersuchungen legten den Schluss nahe, dass eine tägliche Vitamin E-Aufnahme von mehr als 100 IU die Progression der KHK verlangsamen kann. Die daraufhin initiierten randomisierten klinischen Studien zur Wirkung von Vitamin E lieferten widersprüchliche Ergebnisse. In den letzten beiden Jahren sind jedoch 2 große Studien erschienen, deren Ergebnisse eine genauere Einschätzung erlauben. So erhielten insgesamt 11.324 Postinfarktpatienten über 3,5 Jahre täglich entweder 300 mg Vitamin E, 1 g

mehrfach ungesättigte Fettsäuren (u.a. Eicosapentensäure), beides oder keine Behandlung (GISSI-Studie). Die Ergebnisse mit Vitamin E waren enttäuschend. Während mehrfach ungesättigte Fettsäuren die Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Reinfarkt und Schlaganfall um 10–15% verringerten, zeigte Vitamin E zwar einen positiven Trend aber insgesamt keinen signifikanten Effekt. Vitamin E verbesserte auch nicht die Effekte der Fettsäuren. Nur bei der Sekundäranalyse fiel eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit auf. Eine zweite, kurze Zeit später veröffentlichte Studie (HOPE-Studie) an 9541 Patienten mit hohem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (nach Risikofaktor-Scores) bestätigte diese Ergebnisse. Die Patienten erhielten über 4,5 Jahre täglich 400 IU Vitamin E oder Placebo. Vitamin E hatte keinen Effekt auf die Inzidenz von Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod. Im Gegensatz dazu zeigt eine neuere Studie an 196 Dialysepatienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, dass Vitamin E durchaus wirksam sein kann (SPACE-Studie). Die Patienten der Verumgruppe, die 519 Tage mit 800 IU Vitamin E behandelt worden waren, hatten ein etwa 50% niedrigeres Risiko ein schweres vaskuläres Ereignis zu erleiden.

Zusammengefasst weisen diese Daten darauf hin, dass pharmakologische Dosen von Vitamin E (>10 -facher RDA, Tab. 1) über einen Zeitraum von 5 Jahren für Patienten mit fortgeschrittener KHK und für ältere Hochrisikopatienten – wenn überhaupt – nur von geringem Nutzen sind. Allerdings können diese Resultate nicht auf z.B. jüngere Patienten mit noch geringem KHK-Risiko und auch nicht auf längere Behandlungszeiten übertragen werden. Darüber hinaus könnte die Gabe von Vitamin E bei bestimmten Subgruppen von KHK-Patienten, z.B. Hämodialyse-Patienten, durchaus sinnvoll sein.

Substitution von Vitamin E in Kombinationen

Aus verschiedenen Gründen (z.B. subzelluläre Verteilung) wäre möglich, dass eine Kombination von Vitamin E mit anderen antioxidativen Vitaminen effektiver wirkt als Vitamin E allein. Zu dieser Frage ist erst kürzlich eine sehr große randomisierte klinische Studie an 20.536 Patienten mit KHK, Diabetes oder einer anderen okklusiven Gefäßerkrankung erschienen (MRC-Studie). Geprüft wurde die Wirkung einer 5-jährigen Gabe von antioxidativen Vitaminen (täglich 600



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C, 20 mg β -Caroten) auf die Inzidenz von u.a. tödlichen und nicht tödlichen vaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall etc.). Die Behandlung führte zwar zur Erhöhung der Plasmakonzentration von Vitamin E (um 100%), Vitamin C (um 33%) und β -Caroten (um 300%), hatte aber keinen Effekt auf den primären Endpunkt. Ähnliches zeigte eine weitere Studie an einer Subgruppe von 160 KHK-Patienten mit normalem LDL- aber niedrigem HDL-Cholesterolverwert (etwa 40% der KHK-Fälle, Brown et al., N Engl J Med 2001). Endpunkte dieser Studie waren arteriographische Veränderungen von Koronarstenosen und das Auftreten eines ersten schweren vaskulären Ereignisses. Die tägliche Behandlung mit Vitamin E (800 IU), Vitamin C (1 g), β -Caroten (25 mg) und Selenium (100 μ g) über 3 Jahre hinweg schnitt nicht besser ab als Placebo, obwohl höhere Vitamin-Plasmakonzentrationen und eine Resistenz von LDL gegenüber einer Oxidation vorlagen. Dagegen führte die Kombination Simvastatin (10-20 mg) / Niacin (3-4 g) zu einer vollständigen Hemmung der Progression von Koronarstenosen und zu einer signifikanten Verminderung der Inzidenz eines ersten schweren vaskulären Ereignisses. Ausserdem zeigen die Daten, dass die antioxidativen Vitamine den günstigen Effekt der Simvastatin-Niacin Kombination eher abschwächen (signifikant bei den Koronarstenosen).

Im Gegensatz dazu können, ähnlich wie die alleinige Gabe von Vitamin E, Kombinationen mit Vitamin C bei bestimmten kardiovaskulär erkrankten Patienten nützlich sein. In einer kürzlich erschienenen Studie erhielten 40 Patienten nach einer Herztransplantation 2-mal täglich Vitamin E (400 IU) und Vitamin C (500 mg) über ein Jahr hinweg (Fang et al., Lancet 2002). Erfasst wurden u.a. Veränderungen der frühen Progression der Transplantat-assoziierten koronaren Atherosklerose (Intimadicke) mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS). In dieser frühen Phase nach der Transplantation (Jahr 0-2) ließen sich keine Veränderungen der Koronarfunktion nachweisen. Dagegen nahm die koronare Intimadicke in der Placebogruppe um 48% zu, blieb jedoch in der Vitamingruppe nahezu unverändert (geringfügige Abnahme). Diese Daten sprechen dafür, dass eine Kombination der Vitamine E und C die frühe Progression der Transplantat-assoziierten koronaren Atherosklerose verzögern kann.

Zusammengefasst weisen klinische Studien darauf hin, dass pharmakologische Dosen von Vitamin E auch in Kombination mit anderen antioxidativen Vitaminen für Patienten mit manifester KHK keinen Nutzen bringen. Die Kombination aus den Vitaminen E und C kann jedoch bei Patienten nach Herztransplantation die frühe Progression der Transplantat-assoziierten koronaren Atherosklerose verzögern.

Vitamin E in Multivitaminpräparaten

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Behandlungsstrategien liegt die tägliche Dosis für Vitamin E in Multivitaminpräparaten in den meisten Fällen deutlich niedriger (Tab. 1). Multivitaminpräparate orientieren sich oft an den RDA-Richtlinien (Recommended Daily Allowance, Tab. 1) und stellen auf diese Weise sicher, den Tagesbedarf Gesunder decken zu können. In einer prospektiven Kohortenstudie über 14 Jahre hinweg an 80.082 Frauen ohne erkennbare kardiovas-

RDA für Vitamine	
Vitamin A	5000 IU
Vitamin C	60 mg
Vitamin D	400 IU
Vitamin E	30 IU
Vitamin B1 (Thiamin)	1,5 mg
Vitamin B2 (Riboflavin)	1,7 mg
Niacin	20 mg
Vitamin B6 (Pyridoxin)	2 mg
Folsäure	400 μ g
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)	6 μ g
Panthotsäure	10 mg

Tabelle 1: Typische Zusammenstellung eines Multivitamins in RDA-Dosierungen (RDA = Recommended Daily Allowance).

kuläre Erkrankung zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme von Multivitaminpräparaten an mindestens jedem zweiten Tag das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden um etwa 25% reduziert! Allerdings wurde dieser günstige Multivitamin-Effekt im Wesentlichen auf die Vitamine Folsäure (> 400 μ g/Tag) und Pyridoxin (3 mg/Tag) zurückgeführt, während sich für andere Vitamine kein erkennbarer Zusammenhang ergab. Wahrscheinlich beruht die kardiovaskuläre Protektion durch Folsäure und Pyridoxin auf einer Senkung der Plasmahomocysteinkonzentration. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnte gezeigt werden (Schnyder et al., N Engl J Med 2001), dass die tägliche Gabe einer Kombination aus Folsäure (1 mg), Pyridoxin (10 mg) und Cyanocobalamin (400 μ g) bei Patienten nach einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) zu einer Halbierung der Restenoserate führt.

Zusammengefasst entsprechen die bisherigen Erkenntnisse zur Bedeutung von Vitamin E in Multivitaminpräparaten den Erfahrungen, die mit einer Mono- bzw. Kombinationstherapie gemacht wurden (s.o.). Dagegen scheint der günstige Effekt der Multivitaminpräparate zu einem großen Teil auf den Komponenten zu beruhen (Folsäure, B6, B12), die eine Senkung des Plasmaspiegels von proatherogenem Homocystein bewirken.

Fazit

Bei Patienten mit fortgeschrittener KHK oder hohem KHK-Risiko hat die bis zu 5-jährige Gabe von Vitamin E, allein oder in Kombination mit anderen Vitaminen, keine Wirkung auf die Progression der Erkrankung. Dagegen scheint Vitamin E bei dialysepflichtigen KHK-Patienten und bei Patienten nach einer Herztransplantation prognostisch günstige antiatherogene Effekte zu entfalten, während Postinfarktpatienten eher von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Fischöle) profitieren. Beobachtungsstudien sprechen dafür, dass die langfristige Einnahme eines Multivitaminpräparates das Herzinfarktrisiko von 40-50-jährigen Herz-Gesunden mit einem mittleren KHK-Risiko vermindern kann.

Herzlichst
Ihr



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT