



Mehr Gesundheit durch diätetische Lebensmittel?

Das Beispiel L-Arginin

Abstract: Dietary supplement preparations containing either L-arginine or L-arginine/folic acid have recently been introduced in the German market. These preparations are advertised as having beneficial effects in cardiovascular patients by slowing atherosclerosis and thereby increasing life expectancy. Although the role of L-arginine as a precursor of vascular endothelial nitric oxide production has been extensively studied in animal models and small clinical trials, there is no evidence from controlled clinical trials showing prognostic efficacy of such preparations. Furthermore, the results of a recently published randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in postinfarction patients (VINTAGE MI) raised serious concerns about the safety of L-Arginin preparations (increased mortality possible) and similar concerns have been expressed as a result of the outcome of postinfarction patients receiving supplementation with folic acid for 3.5 years (NORVIT). Therefore, L-arginine preparations, in particular combinations with folic acid, should not be recommended for postinfarction patients and require a critical benefit/risk consideration in over the counter consultations in pharmacies (Apothekenmagazin 2006;24(03):36-37).

Abstract: Diätetische Lebensmittel, die L-Arginin oder L-Arginin/Folsäure enthalten, werden seit einiger Zeit auf dem deutschen Markt angeboten. Werbeaussagen zufolge sollen diese Präparate die Atherosklerose verlangsamen und auf diese Weise lebensverlängernd wirken. Auch wenn L-Arginin als Vorstufe der vaskulären endothelialen Stickoxidbildung in tierexperimentellen und kleinen klinischen Studien umfangreich untersucht wurde, existiert bislang kein Nachweis aus kontrollierten klinischen Studien für eine prognostisch günstige Wirkung solcher Präparate. Nun weisen die Ergebnisse einer doppelblinden placebokontrollierten randomisierten Studie an Postinfarktpatienten (VINTAGE MI) auf ernsthafte Risiken einer L-Arginin-Substitution hin (möglicherweise erhöhte Sterblichkeit). Darüber hinaus lassen die Ergebnisse einer Studie mit Postinfarktpatienten, die für 3,5 Jahre Folsäure erhielten (NORVIT), ähnlich ernsthafte Risiken vermuten. Vor diesem Hintergrund empfiehlt sich eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung von L-Arginin- und insbesondere von L-Arginin/Folsäure-Präparaten bei der Selbstmedikationsberatung in Apotheken (Apothekenmagazin 2006; 24(03):36-37).

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Dieses Editorial beruht auf der Lektorierung des Fortbildungsartikels in dieser Ausgabe. Der Lektor, Herr Apotheker Werner Klein, fragte nach Durchsicht des Manuskriptes an, warum in dem Artikel der „rezeptfreie NO-Donator“ **L-Arginin** nicht besprochen würde. Nun ist L-Arginin zwar ein Aktivator des vaskulären NO-Systems, aber **kein Arzneimittel** sondern ein diätetisches Lebensmittel. Die Aminosäure passt daher nicht in eine Übersicht zu Arzneimitteln mit nachgewiesener günstiger Nutzen-Risiko-Relation. Da jedoch diätetische Lebensmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel regelmäßig wiederkehrend im Fokus des Interesses in Apotheken stehen, halte ich diesen Hinweis für wertvoll und wichtig. Solche Produkte unterliegen nicht den strengen Anforderungen des Arzneimittelgesetzes nach Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Dies macht die Markteinführung sehr viel einfacher und wesentlich kostengünstiger. Außerdem darf für diese Produkte, anders als für Arzneimittel, auch direkt beim Konsumenten geworben werden. Obwohl in der Vergangenheit gut eingeführte und nur über Apotheken vertriebene Produkte ihren Weg in Drogeriemärkte gefunden haben, bleibt der exklusive Vertriebsweg Apotheke für viele Hersteller sehr interessant, verspricht der „gute Rat aus der Apotheke“ doch eine Seriosität, die Drogerien oder Lebensmittelmärkte kaum vermitteln können.

Sie alle kennen die periodisch stark ansteigende Nachfrage nach solchen Produkten, die sich aus breit gestreuten Werbemaßnahmen der Hersteller ergibt. Dabei spielt es kaum eine Rolle, ob es sich um Hautalterung („Anti-Aging“), Sehfähigkeit (Stichwort Maculadegeneration), Gelenksbeschwerden (z.B. Vitamin E), Skelettmuskelbeschwerden (Magnesium, Coenzym Q) oder Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen handelt (Knoblauch, Fischöle etc.). Die Strategie bei der Vermarktung von diätetischen Lebensmitteln stützt sich in den meisten Fällen auf wissenschaftliche Untersuchungen, z.B.

- zur physiologischen Bedeutung der Bestandteile der diätetischen Lebensmittel oder
 - zum Zusammenhang zwischen Mangelerscheinungen an Bestandteilen der diätetischen Lebensmittel und Erkrankungen.
- Dabei wird davon ausgegangen, dass die Gabe des jeweiligen diätetischen Lebensmittels günstig in physiologische oder hemmend in pathophysiologische Prozesse eingreift und auf diese Weise die Ent-

stehung von Erkrankungen verhindert bzw. deren Progression verzögert. Das funktioniert immer dann ganz besonders gut, wenn eine prophylaktische Wirkung versprochen wird, denn spürt der Patient/Konsument eine versprochene symptomatische Wirkung nicht, wird er auch das Präparat nicht mehr kaufen und auch nicht weiterempfehlen. Eine prophylaktische Wirkung ist dagegen viel schwieriger einzuschätzen. Selbst hochwirksame lebensverlängernde Arzneimittel wie Statine sind erst allgemein akzeptiert und empfohlen worden, nachdem ihr Nutzen in langwierigen und teuren kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden war.

Die Vernünftigkeit der Annahme der Wirksamkeit wird oft als „biologische Ratio“ bezeichnet und im Rahmen von Werbemaßnahmen durch Übersichtsartikel in pharmazeutischen und medizinischen Fachzeitschriften leicht verständlich verdeutlicht. Dabei steht die eigentliche Kardinalfrage nach der Nutzen-Risiko-Relation stark im Hintergrund oder wird erst gar nicht gestellt. Dies erscheint gerade angesichts neuerer Erkenntnisse jedoch kaum noch vertretbar, denn unabhängig davon, ob ein diätetisches Lebensmittel wirksam ist oder nicht, darf es keinen Schaden anrichten. Genau hier mehren sich aber Hinweise aus unabhängigen, d.h. nicht industriell gesponsorten Untersuchungen, nach welchen diätetische Lebensmittel, z.B. Dosen von Vitamin E >400 IE/Tag (1) oder eine Substitution mit Folsäure (2), den Anwendern möglicherweise eher schaden als nutzen könnten.

Seit einiger Zeit sind in Deutschland neue diätetische Lebensmittel im Handel, die die Aminosäure L-Arginin allein (Pascovasan®) oder in Kombination mit Folsäure enthalten (Telcor®). Die Präparate werden zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen angeboten und auch in der Laienpresse ausführlich besprochen (3). Die Werbeaussagen betonen, dass L-Arginin „Schutz vor Herzinfarkt und Atherosklerose“ bietet (Telcor®), oder versprechen ein längeres Leben: „Damit Sie weiter gehen können“ (Pascovasan®).

Die biologische Ratio

Im Gegensatz zu vielen anderen diätetischen Lebensmitteln ist L-Arginin experimentell gut untersucht. Ich selbst habe darüber nicht nur in internationalen Zeitschriften (4), sondern auch in der Med. Monatsschr. Pharm. berichtet (5). Ohne die Ihnen sicher bekannte und kürzlich in der DAZ erschienene Übersichtsarbeit des wissenschaftlichen Kollegen Herrn Prof. Dr. H. Robenek wiederholen zu wollen (6),

lässt sich kurz zusammengefasst Folgendes festhalten:

L-Arginin

- ist das Substrat der endothelialen NO-Synthase,
- vermindert die Atherosklerosegenese im Tierexperiment,
- verbessert die Funktion des vaskulären Endothels im Tierexperiment,
- verbessert die Funktion des vaskulären Endothels in kleinen klinischen Studien.

Die dünne klinische Beweislage

Auch wenn die o.g. Erkenntnisse grundsätzlich für positive Eigenschaften von L-Arginin bei der Erhaltung der Gefäßgesundheit sprechen, gibt die Übersichtsarbeit (6) aus verschiedenen Gründen eine sehr einseitig positive Sicht der Sachlage zu L-Arginin wieder. Es wundert daher nicht, dass eine wenig geänderte Version vom Telcor® Hersteller Quiris u.a. auch über die Deutsche Apothekerzeitung (DAZ) als Werbematerial verteilt wird. Da L-Arginin-Präparate (bislang) ausschließlich über Apotheken vertrieben werden, erscheint es mir wichtig, einige euphorische Empfehlungen des Übersichtsartikels (6) zu relativieren:

- Die iatrogene Verbesserung der Endothelfunktion ist ein Surrogatparameter mit wenig Aussagekraft im Hinblick auf Schwere und Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Es gibt im Gegensatz zu Arzneimitteln wie β -Blockern, Statinen, ACE-Hemmern oder Sartanen keinen klinischen Beleg dafür, dass L-Arginin die Progression kardiovaskulärer Erkrankungen verzögert oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit verringert.
- Es gibt nur wenig Informationen zum Sicherheitsprofil von L-Arginin bei längerfristiger Gabe.

Wenn uns also ein Kunde/Patient fragt, ob ihm ein L-Arginin-Präparat etwas nützen würde, so müssten wir wahrheitsgemäß antworten, dass zwar gute Hinweise dafür vorliegen, wir es aber nicht wirklich wissen. Insofern muss „Das Wichtigste in Kürze“ des Übersichtsartikels wie „Die diätetische Behandlung mit 2,4 g L-Arginin und 600 μ g Folsäure täglich empfiehlt sich bei Arteriosklerose, Hyperhomocysteinämie, Bluthochdruck und Gefäßschäden bei Diabetes mellitus“ (6) als das betrachtet werden, was es ist: Produktwerbung für Telcor®. Nun sind Diskussionen zur Wirksamkeit von Selbstmedikationsarzneimitteln und/oder diätetischen Lebensmitteln mit unzureichender klinischer Datenlage im Hinblick auf die beanspruchten Wirkungen ja nicht neu und lassen sich ohne entsprechende neue Untersuchungen auch kaum sinnvoll fortführen. Dabei liegt es immer in der besonderen persönlichen und auch ethischen **Verantwortung der ApothekerInnen** zu entscheiden, ob ein solches Präparat aktiv empfohlen wird, was z.B. auch HV- und Schaufensterwerbung einschließt. Zeigt sich jedoch, dass ein entsprechendes Präparat den Anwendern möglicherweise Schaden zufügt, erscheint eine aktive Empfehlung bei Licht betrachtet kaum noch vertretbar. Eben diese Situation ergibt sich heute nicht nur für L-Arginin, sondern auch für Folsäure und damit vor allem für die Kombination beider Stoffe.

Risiken von L-Arginin bei Postinfarktpatienten

Eine kürzlich publizierte randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie an 153 Patienten im mittleren Alter von 60 Jahren untersuchte, ob die 6-monatige Gabe von L-Arginin zur Standardtherapie bei **Patienten nach Myokardinfarkt** klinisch wichtige kardiovaskuläre Funktionen wie Ejektionsfraktion und vaskuläre Steifigkeit verbessern kann (7). Dabei ergab sich:

- L-Arginin zeigte keine Wirkung auf Ejektionsfraktion und vaskuläre Steifigkeit,
- L-Arginin-Therapie erhöhte nicht die Plasmakonzentration von L-Arginin,
- L-Arginin zeigte keine erhöhte Rate an nicht schwer wiegenden Nebenwirkungen (z.B. Blähungen, Durchfall, Übelkeit, Flush, Schwindel),

- 6 Sterbefälle in der L-Arginierungsgruppe, kein Sterbefall in der Placebogruppe.

Bei Postinfarktpatienten scheint also L-Arginin im Hinblick auf die überprüften kardiovaskulären Funktionen nicht nur wirkungslos, sondern möglicherweise auch **gefährlich** zu sein. Selbstverständlich lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, dass es sich bei den Todesfällen in der L-Arginierungsgruppe trotz aller Kontrollen in dieser Studie um einen Zufallsbefund handeln könnte. Dennoch müssen nun die Ergebnisse weiterer ähnlich solide gemachter klinischer Studien abgewartet werden, bevor Postinfarktpatienten die Einnahme von L-Arginin empfohlen werden kann. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund fehlender prognostischer Daten aus kontrollierten klinischen Studien (s.o.), die die beanspruchten Wirkungen nachweisen könnten.

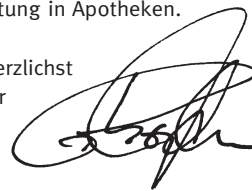
Risiken von Folsäure bei Postinfarktpatienten

Auch bei dieser Frage geben neue Daten aus der NORVIT-Studie mit Anlass zu ernsthaften Bedenken. Die bislang nicht vollständig publizierte Studie schloss 3749 Postinfarktpatienten ein, die im Mittel über 3,5 Jahre behandelt und beobachtet wurden (2). Die Analyse der Daten hat ergeben, dass Folsäure bei Postinfarktpatienten keinen Einfluss auf das Risiko eines weiteren kardiovaskulären Ereignisses hat, jedoch das Risiko für **Krebserkrankungen** erhöht. Wurde Folsäure mit Vitamin B6 kombiniert, stieg das relative Risiko für **Myokardinfarkt** und **Schlaganfall**, Myokardinfarkt allein und für **Todesfälle** jeglicher Ursache um immerhin 20 % signifikant an. Somit sprechen die vorliegenden klinischen Daten zur Zeit eher gegen die Gabe von Folsäure bei Postinfarktpatienten.

Was können ApothekerInnen in öffentlichen Apotheken tun?

Bislang gibt es zwar eine gut untersuchte biologische Ratio für die Einnahme von L-Arginin, jedoch keine ausreichenden klinischen Daten zur kardiovaskulären Prognose, die als Nachweis für die prophylaktische Wirksamkeit von L-Arginin herangezogen werden könnten. Dies gilt sowohl für gesunde Menschen als auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Postinfarktpatienten sollten L-Arginin wegen des möglichen Risikos einer erhöhten Sterblichkeit nicht erhalten. Besonders ungünstig erscheint die Kombination von L-Arginin mit Folsäure bei Postinfarktpatienten, da auch Folsäure bei dieser Patientengruppe signifikante Risiken aufweist. Vor diesem Hintergrund empfiehlt sich eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung von L-Arginin- und insbesondere von L-Arginin/Folsäure-Präparaten bei der Selbstmedikationsberatung in Apotheken.

Herzlichst
Ihr



Literatur

1. Miller ER, III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
2. Bona KH. NORVIT: A randomized trial of homocysteine-lowering with B-vitamins for secondary prevention of cardiovascular disease after acute myocardial infarction. In: Program and Abstracts from the European Society of Cardiology Congress 2005; September 3-7, Stockholm, Sweden. 2005.
3. Felix G. Stickoxide. Jungbrunnen für die Blutgefäße? *My Life* 2005;6-2005:30-31.
4. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002;55:250-260.
5. Muller S, Gewaltig MT, Kojda G. [Vasoprotection with vascular nitric oxide. The effect of physical training and drugs]. *Med Monatsschr Pharm* 2002;25:91-96.
6. Robenek H. Diätetische Behandlung der Arteriosklerose. Nutzen einer Anwendung von L-Arginin gemeinsam mit Folsäure. *Deutsche Apothekerzeitung* 2005;145:6562-6571.
7. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:58-64.