

Jahrgang 26

Nummer 12/2004

**Probleme mit Vitaminpräparaten (P. Ritzmann) ... 45**

Die Annahme, dass bestimmte Vitamine – besonders in höheren Dosen – nicht nur die seit Jahren bekannten Mangelerscheinungen verhindern, sondern zudem kardiovaskulären und Tumor-Erkrankungen vorbeugen, ist durch die Resultate randomisierter Studien in Frage gestellt worden. Nach aktuellem Wissen sind Beta-Carotin und Vitamin E ohne präventiven Nutzen; für die Homozystein-senkenden B-Vitamine liegt noch kein überzeugender Nachweis eines Nutzens vor. Hohe Vitamindosen sind nicht ohne unerwünschte Wirkungen.

## Übersicht

### Probleme mit Vitaminpräparaten

P. Ritzmann

Manuskript durchgesehen von H. Bucher, M. Egger, M.M. Kochen und F. Mahler

Vitamine sind essentielle Nahrungsbestandteile, unentbehrlich für die Entwicklung und das Funktionieren des Organismus. International ist man sich allerdings nicht einig darüber, wie gross der Vitaminbedarf tatsächlich sei. So liegen die sogenannten DACH-Referenzwerte (in Deutschland, Österreich und der Schweiz)<sup>1</sup> teilweise deutlich über den allgemein in der EU empfohlenen Werten. Entsprechend gehen auch die Meinungen über die Prävalenz von Vitaminmangelzuständen auseinander. Ein erhöhtes Risiko eines Vitamindefizits besteht wohl besonders bei alten Leuten, Alkohol- und Drogenabhängigen sowie bei polymorbiden Personen. Besteht die Gefahr einer Hypovitaminose, so kann eine zusätzliche Vitamingabe in Form von geeigneten Präparaten sinnvoll sein.

Können Vitaminpräparate aber mehr als Mangelzustände verhindern? Es gibt gute Hinweise, dass eine an Früchten und Gemüsen reiche Ernährung chronischen Krankheiten – Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen – vorbeugen kann. Nach populären Theorien sind es in erster Linie die antioxidativen Eigenschaften der Vitamine C, E und von Beta-Carotin, die für eine solche präventive Wirkung verantwortlich wären. Der naheliegende Schluss: Bei gesteigerter Zufuhr, in Form von Vitaminpräparaten, würden die Risiken weiter gesenkt oder doch zumindest ein Teil der Diätfehler der Behandelten wettgemacht. Untermuert werden diese Theorien durch Daten aus Beobachtungsstudien, in denen sich für Personen, die Vitaminpräparate einnahmen, reduzierte Risiken fanden.

Belegt ist heute die Wirksamkeit von *Folsäure-Präparaten* zur Verhinderung von Neuralrohrdefekten. Auch dass *Vitamin D* (jedenfalls in Kombination mit Calcium) bei Personen über 65

Frakturen verhindern kann, wird als gesichert angesehen. Es gibt sogar Hinweise, dass Vitamin D nicht nur den Knochenstoffwechsel verbessert, sondern auch die Sturzgefahr verringert (möglicherweise über eine Verbesserung der Muskelkraft).<sup>2</sup> In Bezug auf andere Vitamine sind dagegen noch wenig überzeugende Daten zu positiven und zum Teil gar Anhaltspunkte für negative Auswirkungen vorhanden. Dies soll in den folgenden Abschnitten näher ausgeführt werden.

#### Vitamin E und Beta-Carotin: Wirksamkeit widerlegt

Die in der Tabelle 1 zusammengestellten Resultate grosser randomisierter Studien zeigen,<sup>3-10</sup> dass insbesondere Vitamin E und Beta-Carotin *keine primär- oder sekundärpräventive Wirkung* besitzen. Dies gilt für die Vorbeugung sowohl von *Herz- und Kreislauferkrankungen* als auch von *Krebs*. Zwar unterscheiden sich Studienbedingungen, Vitamindosis, Kombinationen und Endpunkte in den verschiedenen Studien erheblich. Ein überzeugender, klinisch relevanter Vorteil gegenüber Placebo kann jedoch aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Bemerkenswert ist die signifikant höhere Inzidenz von Lungenkrebs in zwei Studien, in denen Raucher Beta-Carotin erhielten. Kleinere Studien in der Sekundärprävention ergaben teilweise signifikant positive Unterschiede bezüglich einzelner Endpunkte wie Herzinfarkte oder zerebrovaskulärer Ereignisse, doch verblassen diese Daten gegenüber den eindrucksvollen Zahlen der grossen Studien.

In einer neueren systematischen Übersicht wurden 14 Studien zusammengefasst, in denen der Einfluss von Antioxidantien auf die Inzidenz von *Karzinomen im Magen-Darm-Bereich* (Ösophagus-, Magen-, Kolon-, Pankreas- und Leberzellkarzinom) untersucht worden war. Verwendet wurde dabei meistens Beta-Carotin allein, eine Kombinationen mit den Vitaminen A, C und E oder Vitamin E allein. Die Metaanalyse kommt zum Schluss, es liesse sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Vitaminpräparate nachweisen.<sup>11</sup>

Woher kommt dieser Unterschied zu den Beobachtungsstudien? Wahrscheinlich ist die Einnahme von Vitaminpräparaten mit gesundheitsbewussterem Verhalten in anderen Bereichen assoziiert. In den nicht-randomisierten Studien dürfte der positive Effekt der Vitaminpräparate auf einem Selektionsbias beruhen und so vorgetäuscht worden sein.

Tabelle 1: Grosse Präventionsstudien mit «Antioxidantien»

Studie / n / Dauer	Tagesdosen	Resultat im Vergleich mit Placebo
<b>Primärprävention</b>		
<b>Linxian</b> <sup>3</sup> 29'584 Personen 5¼ Jahre	30 mg Vit E + 15 mg Beta-Carotin + 50 µg Se	(Kein Placebovergleich) Im Vergleich mit anderen Kombinationen von «micronutrients» reduzierte Gesamtmortalität
<b>ATBC</b> <sup>4</sup> 29'133 Raucher 5-8 Jahre	50 mg Vit E <i>und/oder</i> 20 mg Beta-Carotin	Vit E: weniger Prostatakrebs, sonst keine Vor- oder Nachteile. Beta-Carotin: signifikant mehr Lungenkrebs und höhere Gesamtmortalität
<b>CARET</b> <sup>5</sup> 18'314 Raucher 4 Jahre	30 mg Beta-Carotin + 25'000 IU Vit A	Lungenkrebs häufiger und Gesamtmortalität höher
<b>Physicians'Health</b> <sup>6</sup> 22'071 Männer 12 Jahre	50 mg Beta-Carotin alle 48 h	Keine Vor- oder Nachteile bezüglich Krebs, Herz- Kreislauf und Gesamtmortalität
<b>SU.VI.MAX</b> <sup>7</sup> 13'017 Personen 7½ Jahre	30 mg Vit E + 120 mg Vit C + 6 mg Beta- Carotin + 100 µg Se + 20 mg Zn	Keine Vor- oder Nachteile bezüglich Krebs, Herz- Kreislauf und Gesamtmortalität; bei Männern weniger Krebs und geringere Gesamtmortalität
<b>Sekundärprävention bei Personen mit Herz/Kreislauf-Krankheiten</b>		
<b>GISSI</b> <sup>8</sup> 11'324 Personen 3½ Jahre	300 mg Vit E <i>und/oder</i> 1 g n-3-Fettsäuren	Vit E: keine Vor- oder Nachteile*
<b>HOPE</b> <sup>9</sup> 9'541 Personen 4½ Jahre	400 IU Vit E <i>und/oder</i> Ramipril	Vit E: keine Vor- oder Nachteile* Fortsetzung (HOPE-TOO): unter Vit E signifikant mehr Herzinsuffizienz
<b>Heart Protection</b> <sup>10</sup> 20'536 Personen 5 Jahre	600 mg Vit E + 250 mg Vit C + 20 mg Beta- Carotin	Keine Vor- oder Nachteile (primär in Bezug auf tödli- che und nicht-tödliche Herzinfarkte)

\* Primär in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinfarkte, Schlaganfälle)

## Nutzen ungenügend belegt

### Vitamin C bei Erkältungen

Die Meinung, dass Vitamin C in hohen Dosen vor Erkältungen schützt oder die Heilung bei grippalen Infekten beschleunigt, ist weit verbreitet. Die rezeptfrei erhältlichen «Grippemittel» mit Vitamin C sind wahrscheinlich bei uns die am häufigsten eingenommenen Vitaminpräparate. Mit der Evidenz dieser Wirkung steht es allerdings schlecht. 29 randomisierte Studien zeigten insgesamt keinen präventiven Nutzen von Vitamin C. Lediglich in sechs kleineren Studien, in denen Vitamin C während körperlichen Extrembelastungen (z.B. Skimarathon) eingenommen wurde, fand sich eine signifikante Reduktion von Erkältungen um etwa die Hälfte. In den Studien zur Wirksamkeit von Vitamin C nach Beginn der Erkältungssymptome konnte bisher kein Nutzen bezüglich Dauer oder Schwere des Infektes gezeigt werden.<sup>12</sup>

### Vitamine zur Erhöhung der Leistungsfähigkeit

Hersteller von Multivitaminpräparaten versprechen, dass diese Mittel die «Energiereserven» des Körpers aufzufüllen helfen. Diese Behauptung lässt sich allerdings nicht anhand von randomisierten Studien belegen. In einigen Studien wurde der Nutzen von B-Vitaminen bezüglich der kognitiven Leistung oder Stimmung bei älteren Leuten untersucht. Diese erbrachten aber bisher ebenfalls keine Evidenz eines klinisch relevanten Nutzens.<sup>13</sup>

### Homozystein-senkende Vitaminpräparate

Hohe Homozystein-Plasmaspiegel stellen nach heutiger Kenntnis einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Umstritten ist, ob Homozystein selbst für das erhöhte Risiko verantwortlich ist oder ob es nur einen Marker für einen

unbekannten Risikofaktor darstellt. Vitamine aus der B-Gruppe haben eine Homozystein-senkende Wirkung. Studien, die einen Nutzen in der Primärprävention zeigen würden, fehlen bisher.

In einer *Sekundärpräventions-Studie* wurde eine Kombination von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub> (1 mg, 10 mg und 400 µg täglich) untersucht. Personen mit *koronarer Herzkrankheit* und erhöhten Homozysteinwerten erhielten im Anschluss an eine perkutane Angioplastie doppelblind ein Vitaminpräparat oder Placebo. Die Therapie senkte die Homozysteinwerte; auch mussten in der Vitamin-Gruppe signifikant weniger Kranke wegen einer Restenose erneut behandelt werden (10% gegenüber 16% nach 1 Jahr). Dabei profitierten vor allem Personen, bei denen eine Ballon-Angioplastie ohne Stent-Implantation durchgeführt worden war.<sup>14</sup> Diese Ergebnisse werden in Frage gestellt von einer neueren Studie, bei der in der Vitamin-Gruppe mehr Revaskularisationen durchgeführt wurden als in der Kontrollgruppe (16% gegenüber 11%). Als mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse kommen Unterschiede zwischen den beiden Studien in Frage: In die neuere Studie wurden nur Personen aufgenommen, die einen Stent erhalten hatten, sie durften aber niedrigere Homozysteinwerte aufweisen; vor allem Vitamin B<sub>6</sub> wurde höher dosiert (Folsäure 1,2 mg, Vitamin B<sub>6</sub> 48 mg, Vitamin B<sub>12</sub> 60 µg täglich).<sup>15</sup>

In der *VISP-Studie* erhielten 3680 Personen nach einem nicht-invalidisierenden ischämischen Hirnschlag 2 Jahre lang doppelblind entweder niedrige Vitamin-B-Dosen (200 µg Vitamin B<sub>6</sub>, 6 µg Vitamin B<sub>12</sub>, 20 µg Folsäure) oder hohe Dosen (25 mg Vitamin B<sub>6</sub>, 0,4 mg Vitamin B<sub>12</sub>, 2,5 mg Folsäure). Die höhere Dosis senkte zwar die Homozystein-Spiegel; die Häufigkeit von weiteren Hirnschlägen oder von Herzinfarkten und die

Mortalität wurden aber nicht beeinflusst. Immerhin konnte eine Beziehung zwischen niedrigeren Homozystein-Spiegeln und einem geringeren vaskulären Risiko gezeigt werden.<sup>16</sup> Erst grössere randomisierte Studien werden wohl Klarheit schaffen, ob Homozystein-senkende Vitaminpräparate bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen einen Nutzen bringen.

#### *Behandlung neurologischer Erkrankungen*

Ein Mangel an *Vitaminen der B-Gruppe* kann zu neurologischen Erkrankungen führen. Auch kann Vitamin B<sub>1</sub> eine Wernicke-Enzephalopathie bei Alkoholmissbrauch und Vitamin B<sub>6</sub> neurologische Komplikationen bei Behandlung mit Medikamenten wie z.B. Isoniazid (Rimifon® u.a.) verhindern. Ohne dass ein Nutzen mit randomisierten Studien belegt wäre, werden Vitamine der B-Gruppe ferner für eine *Vielzahl idiopathischer neurologischer Erkrankungen* (periphere Polyneuropathie, Neuralgien, Neuritiden u.a.) angepriesen.

In einer randomisierten Studie wurde bei Personen mit einer mittelschweren *Alzheimer-Demenz* die Wirkung einer hohen Dosis *Vitamin E* (2000 IU täglich) sowie von Selegilin (Jumexal®) untersucht. Der kombinierte Endpunkt umfasste den Tod, den Heimeintritt, den Verlust der Fähigkeit, zwei von drei grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu vollbringen und den Übergang in eine schwere Demenz. Ein Vorteil von Vitamin E liess sich nur errechnen, wenn ein bei Studienbeginn vorhandener Unterschied im «Mini Mental State»-Test (MMS) statistisch mit einbezogen wurde.<sup>17</sup> Ausserdem fehlen bis heute Studien, die dieses Resultat bestätigen.

#### *Behandlung ophthalmologischer Erkrankungen*

Ein Mangel an Vitamin A kann zur Nachtblindheit führen und über eine Xerophthalmie und ihre Folgen auch zur Erblindung. Gefährdet sind vor allem mangelernährte Kinder in Entwicklungsländern. Programme zur Verbesserung der Vitamin A-Versorgung sind in diesen Ländern weiterhin dringend. Bei uns sind Vitamine in der Ophthalmologie aus einem anderen Grund ein viel diskutiertes Thema.

In einer Teilstudie der amerikanischen «Age Related Eye Disease Study» (AREDS) konnte erstmals ein Nutzen einer Kombination von antioxidativen Vitaminen und Mineralstoffen in der Behandlung der altersbedingten *Makuladegeneration* (AMD) gezeigt werden. Die 3'640 Teilnehmenden mit einer AMD wiesen zu Beginn der Studie auf einem Auge eine Sehschärfe von mindestens 0,63 auf. Nach dem Zufall erhielten sie Placebo oder ein Vitaminpräparat (täglich 15 mg Beta-Carotin, 500 mg Vitamin C und 400 IU Vitamin E) oder Zink (täglich 80 mg plus 2 mg Kupfer zur Verhinderung einer Anämie) oder das Vitaminpräparat und Zink. In der Kombinationsgruppe war eine geringere Progredienz der Veränderungen zu beobachten; nach 5 Jahren hatte in dieser Gruppe nur bei 23% die Sehschärfe an einem Auge um die Hälfte oder mehr abgenommen, verglichen mit 29% in der Placebogruppe. Die Resultate in den Gruppen mit Vitaminen oder Zink allein erreichten keine statistische Signifikanz.<sup>18</sup> Ein *primärpräventiver Nutzen* bezüglich AMD ist bisher nicht dokumentiert. Keine Wirkung der Antioxidantien fand die andere AREDS-Teilstudie bei Personen mit *altersbedingter Katarakt*.

Sollten jetzt alle Personen mit einer altersbedingten Makuladegeneration dieses Vitaminpräparat einnehmen? Es gibt Fachleute, die dies propagieren, obwohl das AREDS-Präparat in der Schweiz bisher nicht zugelassen ist. Es gibt aber durchaus gute Argumente, vorläufig Zurückhaltung zu üben. Bisher fehlt eine

Bestätigung des Resultats durch eine weitere Studie. In der Zwischenzeit haben dafür die Bedenken bezüglich Risiken hochdosierter Vitaminpräparate bei älteren Leuten neue Nahrung bekommen (siehe unten).

#### *Rheumatische Erkrankungen*

Obwohl oxidative Prozesse auch bei der Genese von rheumatischen Erkrankungen wie Arthrose und rheumatoider Arthritis vermutet werden, gibt es nur vereinzelte randomisierte Studien mit Vitaminpräparaten bei Rheumakranken. Diese lassen keine klaren Aussagen über deren Wirksamkeit zu. Neuere Studien mit Vitamin E zeigten weder eine Verzögerung des Knorpelabbaus noch einen symptomatischen Nutzen bei Gonarthrose und konnten damit frühere positive Studien nicht bestätigen.<sup>19</sup> Noch spärlicher und weniger aussagekräftig sind Studien zu Vitamin E bei rheumatoider Arthritis.

#### **Unerwünschte Wirkungen / Überdosierung**

Besonders wenn sie nur vorübergehend eingenommen werden, verursachen Vitaminpräparate kaum unerwünschte Wirkungen. Hohe Dosen können Magenbeschwerden und Durchfall (Vitamin C, Vitamin E, Niacin), eine Plättchenfunktionsstörung (Vitamin E) oder hepatotoxische Wirkungen (Vitamin A, Vitamin E bei Neugeborenen) hervorrufen. Bei längerer Einnahme hoher Dosen von Vitamin C wurden vermehrt Nierensteine beobachtet und wegen einer erhöhten Eisenresorption ist eine Eisenüberladung theoretisch möglich. Beide Wirkungen sind umstritten. Bei Schwangeren erhöht Vitamin A in höheren Dosen das Risiko für einen Abort und wird in Verbindung gebracht mit Neuralrohrdefekten und anderen Missbildungen beim Neugeborenen. *Interaktionen mit einer oralen Antikoagulation* sind nicht nur für Vitamin K, sondern auch für höhere Dosen Vitamin E belegt.<sup>20</sup>

*Chronische Intoxikationen* mit den fettlöslichen Vitaminen A und D sind schon lange bekannt. Die Hypervitaminose A verursacht schuppige Hautveränderungen, Störungen des Knochenstoffwechsels und hepatotoxische Wirkungen bis zur Leberzirrhose. Bei der Hypervitaminose D treten Veränderungen des Kalziumstoffwechsels mit Weichteil-Verkalkungen und Hyperkalzämien auf. Exzessive Zufuhr von Beta-Carotin führt zur Gelbverfärbung von Haut und Serum. Dies gilt als harmlos, die Spiegel von Retinol steigen kaum an, da die Konversion zu Vitamin A mit einer gesteigerten Zufuhr von Beta-Carotin nicht Schritt hält.<sup>20</sup>

In mehreren Kohortenstudien war die Einnahme von Vitamin A bei älteren Leuten mit einer *erhöhten Frakturinzidenz* verknüpft. So fand sich beispielsweise in der «Nurses' Health Study» bei 72'000 Frauen nach der Menopause in der Quintile mit der höchsten Einnahme (3'000 µg Retinol täglich oder mehr) eine Erhöhung des Frakturrisikos um 48% gegenüber der Quintile mit der niedrigsten Einnahme (weniger als 1'259 µg täglich). Die wichtigste Retinol-Quelle bei diesen Frauen waren Multivitaminpräparate. Für Beta-Carotin fand sich keine signifikante Assoziation.<sup>21</sup> Zwei weitere Studien bestätigen den Zusammenhang anhand von Retinol-Konzentrationen im Serum. In beiden Studien fand sich eine «U-förmige» Kurve mit einer leichten Erhöhung der Frakturinzidenz bei den niedrigsten und einer stärkeren bei den höchsten Retinolkonzentrationen. Die Inzidenz einer Schenkelhalsfraktur war in beiden Studien in der Quintile mit den höchsten Werten mehr als doppelt so hoch wie in der Quintile mit mittleren Retinolwerten.<sup>22,23</sup> In den USA werden heute für Frauen wegen der Risiken in der

Schwangerschaft und wegen des erhöhten Frakturrisikos niedrigere Tagesdosen empfohlen (700 µg/Tag, Höchstdosis 3'000 µg/Tag).

Während nicht-randomisierte Studien für die *antioxidativen Vitamine C, E und Beta-Carotin* keine Anhaltspunkte für unerwünschte Langzeitwirkungen ergeben hatten, ergaben sich mit den grossen randomisierten Studien nun doch *Hinweise auf gesundheitsschädigende Einflüsse*. Eine erste Metaanalyse von randomisierten Studien mit Beta-Carotin zeigte bereits 1998 ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Todesfälle.<sup>24</sup> Zwei weitere Metaanalysen ergaben eine signifikant höhere Mortalität unter antioxidativen Vitaminen:

Innerhalb der bereits erwähnten systematischen Übersicht zum Einfluss von Antioxidantien auf die Inzidenz von Magen- oder Darm-Karzinomen wurde eine geplante separate Analyse von 7 qualitativ hochstehenden Studien durchgeführt. Unter den Vitamin-Supplementen fand sich eine signifikant höhere Gesamtmortalität als unter Placebo. In 6 von 7 Studien wurde *Beta-Carotin* verwendet, allein oder in Kombination mit anderen Vitaminen. Zusammengenommen war die Mortalität in den Therapiegruppen um 6% höher als in den Placebogruppen (Unterschied statistisch signifikant, relatives Risiko 1,06; 95%-Vertrauensintervall 1,02 bis 1,10). Erschwert wird die Interpretation des Ergebnisses dadurch, dass nicht systematisch nach Studien mit Mortalitätsdaten gesucht worden war. Auch waren die Studienresultate heterogen und das Resultat nur mit einer von zwei Berechnungsmethoden statistisch signifikant.<sup>11</sup>

Eine weitere Metaanalyse von 19 Studien, in denen *Vitamin E* in verschiedenen Dosierungen mit Placebo verglichen worden waren, fand bei niedrigen Tagesdosen keine signifikanten Mortalitäts-Unterschiede. In 11 Studien mit *Vitamin E in einer Tagesdosis von 400 IE* (entsprechend etwa 250 mg  $\alpha$ -Tocopherol) oder mehr war die Gesamtmortalität aber signifikant höher als unter Placebo (39 Todesfälle mehr pro 10'000 Personen; 95%-Vertrauensintervall 3 bis 74).<sup>25</sup> Eine aktuelle Hypothese erklärt die ungünstige Wirkung auf Herz und Kreislauf damit, dass Vitamin-E-Präparate möglicherweise den Lipoprotein-Stoffwechsel negativ beeinflussen.<sup>26</sup>

### Schlussfolgerungen

*Vitaminpräparate ersetzen weder eine gesunde Ernährung, noch gibt die «Ergänzung» der Nahrung mit Vitaminpräparaten einen zusätzlichen Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen oder Krebs. Diese Lehre müssen wir aus den grossen randomisierten Studien mit antioxidativen Vitaminpräparaten ziehen. Einzelne Studien mit positiven Ergebnissen beispielsweise bei altersbedingter Makuladegeneration sollten vorsichtig interpretiert werden. Angesichts der Vielzahl von Studien und Endpunkten könnte durchaus das eine oder andere knapp signifikante Ergebnis schlicht dem Zufall zu verdanken sein. Auch müssen wir lernen, Vitaminpräparate als Medikamente anzusehen, bei denen mehr nicht besser bedeutet. Im Gegenteil mehren sich die Anzeichen, dass nicht nur Vitamin A und D, sondern auch Beta-Carotin und Vitamin E bei längerer Einnahme hoher Dosen zu gesundheitlichen Schäden führen können.*

*Die grössten Probleme verursachen Vitaminpräparate wahrscheinlich indirekt, wenn sie an die Stelle wirksamer Therapien treten. Dabei spielen unkritische Berichte über den Nutzen von Vitaminen in der Laienpresse ebenso eine Rolle wie einzelne Heilsverkünder, die den Vitaminen spektakuläre Wunderwir-*

*kungen zuschreiben. Werden Vitamine und andere «Ergänzungsstoffe» statt Medikamenten mit erwiesener Wirksamkeit eingenommen, so sind negative Konsequenzen für die Betroffenen und letztlich für die Volksgesundheit unvermeidlich.*

### Literatur

- 1 <http://www.vitaminforschung.org/gvf/empfehl.html>
- 2 Bishoff-Ferrari HA et al. JAMA 2004; 291: 1999-2006
- 3 Blot WJ et al. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483-92
- 4 Anon. N Engl J Med 1994; 330: 1029-35
- 5 Omenn GS et al. N Engl J Med 1996; 334: 1150-5
- 6 Hennekens CH et al. N Engl J Med 1996; 334: 1145-9
- 7 Hercberg S et al. Arch Intern Med 2004; 164: 2335-42
- 8 Anon. Lancet 1999; 354: 447-55
- 9 Yusuf S et al. N Engl J Med 2000; 342: 154-60
- 10 Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002; 360: 23-33
- 11 Bjelakovic G et al. Lancet 2004; 364: 1219-28
- 12 Douglas RM et al. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): 00075320-10000000-00020
- 13 Malouf R, Grimley Evans J. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): 00075320-10000000-03327
- 14 Schnyder G et al. JAMA 2002; 288: 973-9
- 15 Lange H et al. N Engl J Med 2004; 350: 2673-81
- 16 Toole JF et al. JAMA 2004; 291: 565-75
- 17 Sano M et al. N Engl J Med 1997; 336: 1216-22
- 18 Age-Related Eye Disease Study Research Group. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-36
- 19 Wluka AE et al. J Rheumatol 2002; 29: 2585-91
- 20 Maxwell SR. Drug Saf 1999; 21: 253-66
- 21 Feskanich D et al. JAMA 2002; 287: 47-54
- 22 Michaëlsson K et al. N Engl J Med 2003; 348: 287-94
- 23 Opatowsky AR et al. Am J Med 2004; 117: 169-74
- 24 Egger M et al. Br Med J 1998; 316: 140-4
- 25 Miller ER et al. Ann Intern Med 2005; 142: 37-46
- 26 Brown BG, Crowley J. JAMA 2005; 293: 1387-90

### Review dieser Nummer:

- Prof. Dr. H. Bucher, Institut für Klinische Epidemiologie, Universitätsspital, CH-4031 Basel  
Prof. Dr. M. Egger, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität, CH-3012 Bern  
Prof. Dr. M.M. Kochen, Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität, D-37073 Göttingen  
Prof. Dr. F. Mahler, Abteilung für Angiologie, Inselspital, CH-3010 Bern

*Diese Nummer wurde am 24. März 2005 redaktionell abgeschlossen.*

## pharma-kritik

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004, 20 Nummern): 98 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877  
Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2005 Infomed Wil. All rights reserved.