

Homocystein: Keine Schwalbe macht noch keinen Winter



Prof. Dr. med. K.-L. Resch, Bad Elster

Homocystein, eine Aminosäure ohne direkte physiologische Funktion, entsteht als Zwischenprodukt des C1-Stoffwechsels, wenn eine Methylgruppe von Methionin abgespalten wird. Es wird entweder über einen Vitamin-B₆-abhängigen Weg zu Glutathion verstoffwechselt oder über einen B₁₂-abhängigen Weg zu Methionin regeneriert, wobei ein weiteres B-Vitamin, die Folsäure, als Methylgruppendonor fungiert. Schon in den frühen 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde im Tierversuch gezeigt, dass hohe Dosen Homocystein direkt toxisch auf das Arterienendothel wirken [1]. Unzählige Studien haben seither überzeugend konsistent einen direkten Zusammenhang zwischen (mäßig) erhöhten Homocysteinwerten und klinischen Manifestationen von Arteriosklerose wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder pAVK gezeigt, darunter übrigens auch die Framingham-Studie. In den letzten Jahren mehrten sich die Indizien, dass es auch in anderen Bereichen wie Pädiatrie, Nephrologie, Gynäkologie, Hämatologie, Neurologie und Psychiatrie solche Assoziationen gibt.

Die Bedeutung der B-Vitamine kann aus der Biochemie abgeleitet werden, was ebenfalls experimentell gut dokumentiert ist. Die Supplementation von Folsäure, idealerweise ergänzt durch B₆ und B₁₂, führt zuverlässig zu einer deutlichen Senkung, oft sogar zu einer Normalisierung der Homocysteinwerte. Jedes Jahr finden sich weit mehr als 1000 Veröffentlichungen allein zu »Homocystein« in Medline (Veröffentlichungen zum Thema »B-Vitamine« sind hier noch gar nicht mit gerechnet). In einer 1995 in JAMA erschienenen Metaanalyse [2] wurde der Risikofaktor Homocystein in seiner Bedeutung so überzeugend mit der des Cholesterins verglichen, dass wenig später die Anrei-

cherung von Zerealien mit B-Vitaminen in den USA gesetzlich vorgeschrieben wurde (in anderen Ländern wie Kanada oder Ungarn gibt es inzwischen ähnliche Bestimmungen).

Dennoch wurden erst vor wenigen Jahren die ersten Interventionsstudien gestartet, meist mit besonderem Fokus auf die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit B-Vitaminen. Plausibelste Erklärung: Es fand sich kein Unternehmen, das eine solche Studie zu finanzieren bereit war – schließlich lässt sich auf Vitamine schwerlich ein Patent bekommen.

In jüngster Zeit haben die Ergebnisse zweier Interventionsstudien für erhebliche Aufregung gesorgt, konnten sie doch den erwarteten Benefit durch die Supplementation mit B-Vitaminen nicht nachweisen. Ein solches Ergebnis kann aber grundsätzlich nicht als »Beweis« dafür dienen, dass für die in Querschnitts- und Kohortenstudien so konsistent beobachtete Assoziation zwischen erhöhten Homocysteinwerten und der Manifestation arteriosklerosebedingter Erkrankungen nicht Homocystein ursächlich verantwortlich ist (was zusätzlich z. B. durch tierexperimentelle Untersuchungen gestützt wird). Vielmehr stellt sich die Frage, ob die beiden Studien frei sind von Confoundern bzw. methodischen Fehlern. Es gibt gute Argumente dafür, dass das nicht der Fall ist. So lassen andere Untersuchungen den Schluss zu, dass die therapeutischen Potentiale in den USA durch die landesweite obligatorische Supplementation bereits weitestgehend ausgeschöpft sind, eine weitere, zusätzliche Supplementation also nicht mehr viel bringen kann. Zu bedenken ist auch, dass die Follow-ups oft viel zu kurz gewählt sein dürften. So lässt sich aus Studien wie dem Lifestyle Heart Trial [3] unschwer entnehmen, dass

selbst eine komplexe Mehrebenen-Intervention zwei Jahre Zeit braucht, bis es zu messbaren positiven Veränderungen an den Koronararterien kommt (eine *lege artis* durchgeführte »Standardtherapie« war dort nicht einmal in der Lage, die Progression zu stoppen!). Angesichts der besonderen Umstände (überwältigend viele und konsistente epidemiologische Daten, hohe Plausibilität und teilweise experimenteller Nachweis der Pathomechanismen, preisgünstige medikamentöse Therapie mit wohl eindeutig positiver Nutzen-Risiko-Bilanz) halte ich die derzeitige kontroverse Diskussion für weit überzogen. Bis wirklich überzeugende Daten vorliegen, die den aktuellen Stand der Erkenntnis valide widerlegen, muss davon ausgegangen werden, dass diese Diskussion mehr schadet als nützt.

Fazit: Es gibt für mich bis auf Weiteres keinen Grund, die Finger von entsprechend vernünftig dosierten Präparaten zu lassen.

K.-L. Resch, Bad Elster

Literatur

- 1 Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10193-7
- 2 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;274:1049-57
- 3 Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:624-6