

World Congress on Hyperhomocysteinemia:

Homocystein und B-Vitamine bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – neue Daten zur Kausalität

Einerseits haben große Interventionsstudien (VISP, NORVIT, HOPE 2) gezeigt, dass die Prognose von Herz-Kreislauf-Risikopatienten durch eine Behandlung mit B-Vitaminen nicht verbessert wird. Auf der anderen Seite belegen prospektive Studien, dass eine Verringerung des Homocystein-Spiegels um 3 µmol/l ein um 14 % reduziertes Risiko für koronare Herzkrankheit und ein um 20 % geringeres Risiko für Schlaganfall zur Folge hat. Eine neue Metaanalyse [1] sorgt nun für mehr Klarheit.

Schlaganfallrisiko sinkt mit der Dauer der B-Vitamin-Gabe

Es ist unstrittig, dass hohe Homocysteinspiegel bei Herz-Kreislauf-Risikopatienten mit einem erhöhten Krankheits- und Sterberisiko verbunden sind. Kontroversen gibt es jedoch, ob eine Intervention mit B-Vitaminen bzw. die damit verbundene Senkung des Homocysteinspiegels zu einer besseren Prognose führt.

In der neuen Metaanalyse, einer Kooperation von US-amerikanischen und chinesischen Universitäten [1], wurden 8 Interventionsstudien mit B-Vitaminen in Hinblick auf das Schlaganfall-Risiko analysiert. Daten von 16.841 Personen gingen in die Studie ein.

Die wichtigsten Ergebnisse: Die B-Vitaminbehandlung verringerte das Risiko für Schlaganfall insgesamt um 18 %. Das interessanteste Ergebnis der Untersuchung ist jedoch, dass das relative Risiko für Schlaganfall mit der Dauer der Intervention abnahm (Tab. 1).

Vitaminwirkung erst ab dem 4. Therapie-Jahr sichtbar

Ein Vorteil der Vitaminbehandlung ergab sich nur aus dem Datenpool

Tabelle 1: Ergebnisse der Metaanalyse von Wang et al. [1]

Stratifikation	Relatives Risiko für Schlaganfall
Alle Teilnehmer	0,82 (p=0,045)
Therapie länger als 36 Monate	0,71 (p=0,001)
Therapie unter 36 Monaten	1,00 (p=0,950)
Verringerung der Plasma-Homocystein-Konzentration um mehr als 20 %	0,77 (p=0,012)
Verringerung der Plasma-Homocystein-Konzentration um weniger als 20 %	0,89 (p=0,620)
Keine Folsäure-Anreicherung der Lebensmittel	0,75 (p=0,003)
Kein Schlaganfall vorangegangen	0,75 (p=0,002)
Schlaganfall vorangegangen	1,04 (p=0,710)

von Patienten, die länger als 3 Jahre behandelt worden waren. Damit erscheinen die großen Interventionsstudien VISP [2], NORVIT [3] und HOPE-2 [4] in einem völlig neuen Licht. Die mittlere Behandlungsdauer in VISP und NORVIT war 2 bzw. 3 Jahre, in der HOPE 2-Studie 5 Jahre. Eigentlich hätten die Autoren der HOPE 2-Studie die 3-Jahres-Grenze als erste publizieren können, denn ihre Daten haben ebenfalls nach 3 Jahren einen deutlichen Effekt auf das Schlaganfallrisiko gezeigt. Die Grafik, die diesen Vitamineffekt darstellt, findet man jedoch nicht in der New England Journal of Medicine-Publikation, sondern unter »supplementary material« auf der Internetseite von nejm.org.

Professor David S. Wald vom Wolfson Institute of Preventive Medicine in London äußerte erhebliche Zweifel an der Aussagekraft von VISP, NORVIT und HOPE-2. Es ging ihm um den Fehler 2. Art, also dass die B-Vitamine fälschlich als unwirksam beschrieben wurden. Der Wahrheitsgehalt eines Studienergebnisses hängt einerseits vom p-Wert ab, andererseits aber auch von der statistischen Power, also der Teilnehmerzahl. Die notwendige Patientenzahl ist umso niedriger, je größer der erwartete Effekt einer Intervention ist (Tab. 2). Wenn also die Senkung des Risikos durch B-Vitamine in der Rekrutierungsphase

Tabelle 2: Teilnehmerzahl in Abhängigkeit von der Senkung des Herz-Kreislauf-Risikos [6]

Risikosenkung	Notwendige Teilnehmerzahl
40 %	3.000
20 %	12.000
10 %	60.000

Tabelle 3: Risikoreduktion durch Herz-Kreislauf-Medikamente [7]

Medikament	Risikoreduktion
Acetylsalicylsäure	23–25 %
Statine	19–32 %
Betablocker	20–25 %
ACE-Hemmer	20–32 %
B-Vitamine	10–25 %

höher eingeschätzt wurde als später in der Studie gemessen, reicht die Power der Studie häufig nicht aus. Eigentlich dürfte man Ergebnisse aus solchen Studien nicht isoliert publizieren, sondern nur in Metaanalysen [5].

Es lag nahe, die Wirkung von B-Vitaminen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zunächst in der Sekundärprävention zu untersuchen, weil die Zeit bis zum nächsten Herz-Kreislauf-Ereignis kurz und die erforderliche Teilnehmerzahl überschaubar ist. Professor Olaf Stanger, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, bemerkte dazu, dass bei der Schätzung des Effekts der

Vitamine nicht einkalkuliert wurde, dass Herz-Kreislauf-Patienten durchschnittlich 4,6 hochpotente Medikamente einnehmen (Tab. 3) und somit der zusätzliche Effekt durch die Vitamine in dieser Patientenpopulation klein sein würde. »Geringe Veränderungen im relativen Risiko erfordern große Sprünge in der Teilnehmerzahl randomisierter Studien«, ergänzte Wald. Selbst in Kombination hätten die Studien nicht genügend Power. In einigen Jahren werden 52.000 Patienten an Interventionsstudien mit B-Vitaminen teilgenommen haben. Das könnten für den Nachweis eines Effekts auf die koronare Herzkrankheit (geschätzte Risikominderung 10 %) immer noch zu wenige sein. »Für Schlaganfall mit einer wahrscheinlichen Risikosenkung zwischen 15 und 25 % reichen die Daten voraussichtlich aus«, kommentierte Wald.

Schlussfolgerungen

- In VISP, NORVIT und HOPE-2 waren weder Hyperhomocysteinämie noch schlechter B-Vitaminstatus Einschlusskriterium. Wenn die Studienteilnehmer besser selektiert worden wären, hätte man vielleicht jetzt schon mehr brauchbare Daten zur Prävention mit B-Vitaminen und weniger widersprüchliche Studiendaten.
- Randomisierte Studien zur Inzidenz von Schlaganfall mit einer Behandlungsdauer unter 4 Jahren haben auch im Rahmen einer Metaanalyse geringe Aussagekraft, denn die Wirkung der B-Vitamine auf die Prognose zeigt sich erst nach 3 Jahren deutlich. Diese Zeitspanne ist plausibel, denn auch bei Interventionsstudien zur Behandlung anderer Risikofaktoren dauerte es länger als 3 Jahre, bis ein Effekt auf harte Endpunkte sichtbar wurde. Nach den ersten Studien zur Cholesterinsenkung wurde die Bedeutung der Intervention für die Prognose ebenfalls zunächst unterschätzt, weil die Studien zu kurz waren.
- Die randomisierten Studien zur Sekundärprävention von Herzinfarkt mit B-Vitaminen haben isoliert und in einer Metaanalyse zu wenig Power. Es gibt also noch kein echtes Ergebnis zur Wirkung von B-Vitaminen in der Sekundärprävention von Herzinfarkt.
- Das langfristige Ziel der klinischen Forschung mit B-Vitaminen ist die Etablierung einer sicheren und kostengünstigen Primärprävention der Atherosklerose. Wenn bei schwer gefäßkranken Patienten nach 3 Jahren eine protektive Wirkung bei Schlaganfall und in einigen Jahren auch bei Herzinfarkt nachweisbar ist, könnte die Primärprävention mit B-Vitaminen im Frühstadium der Gefäßerkrankung die Prävalenz von Schlaganfall und Herzinfarkt verringern und Milliarden Euro primäre und sekundäre Krankheitskosten sparen. □

Fabian Sandner, Nürnberg

Literatur

- 1 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882
- 2 Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2004;291(5):565-575
- 3 Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;354(15):1578-1588
- 4 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1567-1577
- 5 Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *Br Med J* 2006;333(7578):1114-1117
- 6 Wald S. Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease – judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *World Congress on Hyperhomocysteinemia. Clin Chem Lab Med* 2007;45:A17, Abstract 106
- 7 Stanger O. Primary vs. secondary studies. *World Congress on Hyperhomocysteinemia. Clin Chem Lab Med* 2007;45:A17, Abstract 102