



Homocystein – Senken zwecklos!

Frage

Ist das Senken des Homocystein-spiegels mittels Folsäure bzw. B-Vitaminen bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sinnvoll?

Antwort

Eine Senkung des Homocysteinspiegels mittels Folsäure bzw. B-Vitaminen hat keinen protektiven Effekt auf Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Weder die Rate an Herzinfarkten oder an Schlaganfällen, noch die Gesamtsterblichkeit konnte in randomisiert kontrollierten Studien durch eine mehrjährige Substitutionsbehandlung gesenkt werden. Aus evidenzbasierter Sicht kann daher derzeit weder die Vitaminsubstitution noch die routinemäßige Homocysteinbestimmung an sich empfohlen werden.

Evidenz

Keine Senkung des cerebrokardiovaskulären Risikos durch Substitution von Folsäure bzw. B-Vitaminen

Evidenzgrad (Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Evidenzgrad 1a

Systematic Reviews mit validen RCTs

Hintergrund

Homocystein ist ein Abbauprodukt der essenziellen Aminosäure Methionin. Der Homocysteinspiegel im Blut kann durch mehrere Ursachen, etwa Erkrankungen (Nierenerkrankungen, Hypothyreose, Psoriasis etc.) oder Medikamente (Methotrexat, Antiepileptika, Metformin etc.), erhöht werden [1, 2].

Auch ein Vitamin-B- bzw. Folsäuremangel führt zu erhöhten Plasmaspiegeln. Umgekehrt kann durch die Gabe von B-Vitaminen und Folsäure eine erhebliche Senkung des Homocysteinspiegels von etwa 20–30% erreicht werden [3].

Eine Assoziation zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und vaskulären Erkrankungen wird seit den 1960er Jahren beschrieben. Dieser Zusammenhang konnte für KHK, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall und andere vaskuläre Ereignisse in zahlreichen epidemiologischen Studien gezeigt werden. Hier ist jedoch anzumerken, dass verglichen mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren dem Homocysteinspiegel ein sehr viel geringerer prädiktiver Wert zukommt.

Unter diesem Licht wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Senken des Homocysteinspiegels – mit Folsäure bzw. B-Vitaminen – einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben könnte („Homocystein-Hypothese“). Zur Prüfung dieser Annahme wurden in den vergangenen Jahrzehnten mehrere klinische Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen durchgeführt.

Evidenzlage

Im Jahr 2008 inkludierte eine systematische Übersichtsarbeit der *Cochrane Collaboration* acht randomisiert kontrollierte Studien (RCT), um die Effektivität von Homocystein senkenden Interventionen (Vitamin B6 und B12, Folsäure alleine oder in Kombinationen) zu evaluieren [4]. Anhand von 24.000 Probanden mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Myokardinfarkt (Relatives Risiko 1,03; 95% Konfidenzintervall 0,94–1,13), Schlaganfall (RR 0,89; 95% KI 0,73–1,08) oder Gesamtsterblichkeit (RR 1,00; 95% KI 0,92–1,09) durch die Vitaminsupplementation nicht gesenkt werden kann.

Diese Ergebnisse wurden in einer aktuellen Metaanalyse durch *Mei et al.* aus dem Jahr 2010 bestätigt [5]. Hierbei wurde bei insgesamt 39.107 Patienten (17 RCTs) mit vorbestehenden kardio-cere-

Der Recherceservice Evidenzbasierte Medizin (REM) wird vom Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin (Vorstand Univ. Prof. Dr. A. Sönnichsen) der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (PMU) und der Fa. Actavis Österreich betrieben und niedergelassenen Ärzten in Österreich und der Schweiz angeboten. Inhaltlich ist ausschließlich das Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin der PMU verantwortlich. Actavis stellt die Internetumgebung (http://www.actavis.at/de-service-frage_antwort.htm) sowie finanziellen und technischen Support zur Verfügung und nimmt auf den Inhalt der Antworten keinen Einfluss. Kontakt: rem@pmu.ac.at

bro-vaskulären und renalen Erkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Intervention (Folsäure-, Vitamin-B-Substitution) und Kontrolle (Placebo, „usual care“) festgestellt: kardiovaskuläre Ereignisse (RR 1,01; 95% KI 0,97–1,05), Insult (RR 0,94; 95% KI 0,85–1,04), Gesamtsterblichkeit (RR 0,94; 95% KI 0,85–1,04).

Für die Prävention von cerebralen Insulten konnten Lee *et al.* in einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2010 diese Ergebnisse nochmals bestätigen [6]. Hierbei wurden 13 RCTs mit über 35.000 Probanden inkludiert; die Beobachtungsdauer betrug zwischen 12 und 88 Monaten. Auch hier konnte durch

Folsäuresubstitution das Risiko für Schlaganfälle nicht statistisch signifikant gesenkt werden (RR 0,93; 95% KI 0,85–1,03).

Praxisrelevanz

Auf dieser Evidenzbasis gründen Empfehlungen, die die Gabe von Folsäure bzw. B-Vitaminen dezidiert nicht zur kardiovaskulären Prävention vorsehen [7].

Die mangelnde Evidenz für die Folsäure-, B-Vitaminsubstitution führte zusammen mit der vergleichsweise geringen prädiktiven Wertigkeit des erhöhten

Homocysteinspiegels dazu, dass von einigen Autoren mittlerweile das Ende der Homocystein-Hypothese ausgerufen wurde. Somit ist auch die Messung des Homocysteinspiegels an sich in Frage zu stellen. Die *United States Preventive Services Task Force* spricht sich klar gegen eine routinemäßige Bestimmung bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem kardiovaskulärem Risiko aus [8]. Auch eine Bestimmung bei Patienten mit hohem Risiko erscheint uns fragwürdig.

Dr. Bernhard Hansbauer
Rechercheservice Evidenzbasierte
Medizin, PMU Salzburg
Stand der Recherche: Juni 2011

Literatur

1. Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine. UpToDate online 2011, version 19.1
2. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 911–918
3. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998; 316: 894–898
4. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyrus D, Sallanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD006612
5. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 208–215
6. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 1205–1212
7. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ; Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007; 115: 1481–1501
8. US Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 474–482

Ständig aktualisierte Veranstaltungstermine von den „Tagen der Allgemeinmedizin“
finden Sie unter www.tag-der-allgemeinmedizin.de.