

DEGAM-Benefits

DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

Primärprävention des Schlaganfalls: Die Wiedergeburt der Folsäure

Primary Prevention of Ischemic Stroke: the Rebirth of Folic Acid

The China Stroke Primary Prevention Trial was a randomized, double-blind clinical trial conducted from May 19, 2008, to August 24, 2013, in 32 communities in Jiangsu and Anhui provinces in China. A total of 20 702 adults with hypertension without history of stroke or myocardial infarction (MI) participated in the study. The results show that the combined use of enalapril and folic acid, compared with enalapril alone, significantly reduced the risk of first stroke. These findings are consistent with benefits from folate use among adults with hypertension and low baseline folate levels.

In Deutschland ereignen sich mehr als 122.000 Schlaganfälle; knapp 43.000

Menschen sterben daran (Daten aus 2013).

Laut dem Robert-Koch-Institut ist in Deutschland der Schlaganfall nach der koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache, obwohl die Mortalitätsrate in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich gefallen ist. Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls (2008–2011) in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren beträgt insgesamt 2,9 % – Frauen 2,5 %, Männer 3,3 %.

Seit fast einem halben Jahrhundert sind Zusammenhänge zwischen Schlaganfall und der natürlich vorkommenden Aminosäure Homozystein bekannt:

- Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Homozystein Endothelschäden und vermehrte Thrombogenität verursacht.
- Epidemiologische Studien weisen eine Assoziation zwischen dem Plasmaspiegel von Homozystein und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere Schlaganfall, nach. Je nach Studie liegt dieses Risiko bei erhöhtem Homozystein-Spiegel zwei bis vierfach höher als bei Normalwerten.
- Die tägliche Einnahme von B-Komplex-Vitaminen, insbesondere von Folsäure kann den Homozystein-Spiegel um ca. 25 % senken. Die Senkung scheint besonders effektiv bei Personen mit einem bestimmten Polymorphismus

Outcomes	No. (%) With Outcome		Hazard Ratio (95% CI) ^a	P Value ^b
	Enalapril-Folic Acid (n = 10 348)	Enalapril (n = 10 354)		
First stroke (primary outcome) ^c	282 (2.7)	355 (3.4)	0.79 (0.68–0.93) ^d	.003
Secondary outcomes				
Ischemic stroke	223 (2.2)	292 (2.8)	0.76 (0.64–0.91)	.002
Hemorrhagic stroke	58 (0.56)	62 (0.60)	0.93 (0.65–1.34)	.71
Composite of stroke, myocardial infarction, or death due to cardiovascular causes	324 (3.1)	405 (3.9)	0.80 (0.69–0.92)	.002
Myocardial infarction ^e	25 (0.24)	24 (0.23)	1.04 (0.60–1.82)	.89
Death due to cardiovascular causes ^f	43 (0.4)	43 (0.4)	1.00 (0.66–1.53)	>.99
All-cause death	302 (2.9)	320 (3.1)	0.94 (0.81–1.10)	.47

^a Estimated using the Cox proportional hazards model.
^b Derived from the log-rank test.
^c Two cases with uncertain type of stroke were included in the primary outcome. A total of 28 cases (23 cases with hemorrhagic stroke, 4 cases with ischemic stroke, and 1 case with uncertain type of stroke) were fatal stroke (18 in the enalapril-folic acid group and 10 in the enalapril group)
^d Adjustment for age, sex, MTHFR C677T polymorphism, systolic and diastolic blood pressure at baseline, mean systolic and diastolic blood pressure over the treatment period, body mass index, study center, baseline vitamin B₁₂, folate, homocysteine, creatinine, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, fasting glucose, smoking, and alcohol consumption did not substantially change the results (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.68–0.93; P = .005).
^e A total of 9 cases (5 in the enalapril-folic acid group and 4 in the enalapril group) were fatal myocardial infarctions.
^f A total of 49 cases (20 in the enalapril-folic acid group and 29 in the enalapril group) were fatal other cardiovascular events.

Tabelle 1 Hazard Ratios for Primary and Secondary Outcomes [Huo et al. 2015]

mus (MTHFR 677C→T) und in Ländern mit niedrigem Folsäurestatus.

- Die entscheidende Frage auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist, ob man durch tägliche Einnahme von B-Komplex-Vitaminen, insbesondere Folsäure nicht nur die Senkung des Homozystein-Spiegels, sondern auch eine Reduktion des Schlaganfallrisikos erreichen kann oder nicht.
- Kontrollierte klinische Studien bzw. Metaanalysen kamen hier zu widersprüchlichen Ergebnissen.

In den neuesten amerikanischen Leitlinien zur Primärprävention von Schlaganfällen (2014) steht folgender Text:

„Die Hyperhomocysteinämie ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet. Studien zur Risikoreduktion mit B-Komplex-Vitaminen sind zu uneinheitlichen Resultaten gekommen.

Eine Verminderung von Schlaganfällen konnte in *den* Arbeiten gezeigt werden,

- die länger als drei Jahre dauerten,
- in denen das Plasma-Homozystein um mehr als 20 % reduziert wurde,
- in denen die rekrutierten Patienten keinen vorherigen Schlaganfall hatten,
- die Patienten aus Gegenden eingeschlossen, in denen Lebensmittel nicht mit Folsäure versetzt wurden (in den USA und in Kanada ist seit 1998 ein Folsäurezusatz in Mehl – zur Prävention von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen – gesetzlich vorgeschrieben; MMK).

Empfehlung: B-Komplex-Vitamine können für die Prävention eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten mit erhöhtem Homozystein-Spiegel erwo-gen werden; die Wirksamkeit ist allerdings nicht gut etabliert (Klasse IIb; Evidenzlevel B)“.

Wer diese Leitlinien nachlesen will (Meschia JF, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 3754–3832), kann den Text im Netz frei herunterladen unter <http://stroke.ahajournals.org/content/45/12/3754.long>

Sieht man sich alle bislang publizierten Arbeiten zu dieser Thematik genauer an, wird klar, dass sich die negativen Er-

gebnisse ausschließlich auf die Sekundärprävention beziehen: Bei Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) wie KHK oder vorangegangenen Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall bewirkt die Einnahme von Folsäure also in der Regel keine Risikoverminderung.

Allerdings gibt es auch hier Ausnahmen. So konnte eine 2006 veröffentlichte Doppelblind-Studie aus den USA mit 5.522 kardiovaskulär vorerkrankten Patienten (N Engl J Med 2006; 354: 1567–77) sehr wohl eine signifikante Senkung des Schlaganfallrisikos zeigen: Das Relative Risiko [RR] der Interventionsgruppe (tägliche Zufuhr von 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B6 und 1 mg Vitamin B12) betrug im Vergleich zur Placebogruppe 0,75 (95%-Konfidenzintervall 0,59–0,97).

In einer 2010 erschienene Metaanalyse von 13 kontrollierten Studien mit 39.000 Patienten (Stroke 2010; 41: 1205–1212) konnte Folsäure das CVD-Risiko nicht senken (Relatives Risiko [RR] 0,93; 95%-KI, 0,85–1,03; P = 0,16). Wurden allerdings nur die 18.588 „primärpräventiven“ Teilnehmer betrachtet, die bislang keinen zerebralen Insult erlitten hatten, ergab sich eine statistisch signifikante Verminderung des Schlaganfallrisikos (RR 0,89; 95%-KI 0,79–0,99).

Aus der Volksrepublik China kommt jetzt eine methodisch einwandfreie, kontrollierte klinische Studie zur Primärprävention des Schlaganfalls durch die Einnahme von Folsäure (China Stroke Primary Prevention Trial [CSPPT]) – veröffentlicht im renommierten Journal of the American Medical Association.

Die Wissenschaftler rekrutierten über 5½ Jahre 20.702 Erwachsene im Alter zwischen 45 und 75 Jahren mit einem erhöhten Blutdruck über 140/90 mmHg.

- Die Teilnehmer (rund 40 % Männer) durften keinen Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte haben.
- 23 % waren Raucher,
- der Body-Mass-Index betrug im Mittel 25,
- der mittlere Blutdruck 164/94 mmHg,
- das Gesamtcholesterin 213 mg/dl,
- der Nüchtern-Blutzucker 104 mg/dl
- das Plasma-Homozystein 12,5 µmol/l (Normalwert 10,5–15,5),

- der Plasma-Folsäurespiegel 8.1 ng/ml (Normalwert 4,5–20,0)

Rund 45 % nahmen Antihypertensiva (meist Calciumantagonisten oder ACE-Hemmer), 0,8% lipidsenkende Medikamente und rund 3% Thrombozytenaggregationshemmer ein.

- Die Randomisierung erfolgte in zwei Gruppen: Die Interventionsgruppe erhielt 10 mg Enalapril und 0,8 mg Folsäure (in einer Pille), die Kontrollgruppe nur 10 mg Enalapril.
- Vorausgegangen war eine dreiwöchige Probephase zur Prüfung der Adhärenz, in der alle Teilnehmer nur Enalapril erhielten.
- Jegliche Begleitmedikation außer B-Vitaminen war erlaubt, auch andere Hochdruckmedikamente.
- **Primärer Endpunkt war das erstmalige Auftreten eines Schlaganfalls.**
- Sekundäre Endpunkte waren erstmaliger ischämischer Insult, erstmaliger hämorrhagischer Insult, Herzinfarkt bzw. ein aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Todesfall jeglicher Ursache zusammengesetzter Index.

Die geplante Behandlungsdauer betrug fünf Jahre, wurde aber sechs Monate vorher aufgrund der Ergebnisse abgebrochen. Während dieser viereinhalb Jahre erlitten 2,7 % (n = 282) der Teilnehmer in der Interventionsgruppe und 3,4 % (n = 355) der Kontrollgruppe einen Schlaganfall – ein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio 0,79; 95%-KI 0,68–0,93). Noch ausgeprägter war der Unterschied in der vorher festgelegten Untergruppe mit dem niedrigsten Plasma-Folsäurewert (< 5,6 ng/ml; n = 5148). Dort betrug der Unterschied 2,8 % (n = 73) vs 4,6 % (n = 116), was einer relativen Verminderung um 39 % entspricht (Hazard Ratio 0,61; 95%-KI 0,45–0,82).

Einen Überblick über die Unterschiede bei den primären und sekundären Endpunkten gibt die Tabelle 1.

NB: Zu den o.g. Zahlen für Myokardinfarkte und andere kardiovaskuläre Todesursachen muss man anmerken, dass die Studie für diese sekundären Endpunkte natürlich nicht ausreichend gepowert war. Die Berechnung der notwendigen Fallzahl erfolgt zunächst immer für den primären Endpunkt.

Die entscheidenden Fragen, die sich aus dieser Studie ergeben, wären nach meiner Einschätzung:

1. Sind die Ergebnisse auch auf Deutschland übertragbar?
2. Reichen die Resultate für eine allgemeine Empfehlung aus, täglich Folsäure einzunehmen?
3. Wie sieht die Versorgung der deutschen Bevölkerung mit Folsäure aus?

Ich fange einmal mit der letzten Frage an. Deutschland ist offenbar ein „Niedrig-Folsäure-Land“, in dem es keine gesetzlich vorgeschriebene Anreicherung von Lebensmitteln gibt. In einem 2007 erschienenen Bericht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) heißt es:

„Die Deutschen sind mit Vitaminen und Mineralstoffen im Allgemeinen gut versorgt. Eine Ergänzung der Nahrung hält das BfR deshalb bei gesunden Menschen mit ausgewogener Ernährung für überflüssig. Eine Ausnahme stellt das Vitamin Folsäure dar. Nur knapp 20 Prozent der Bevölkerung in Deutschland nimmt so viel Folsäure auf, wie von Fachleuten empfohlen wird. Gleiches wird aus anderen Ländern der Europäischen Union berichtet“.

Auch nach einem Bericht des Deutschen Ärzteblatts (2013) liegt die Zufuhr an Folsäure mit im Mittel etwa 200 µg

pro Tag unter der empfohlenen Menge. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt für Jugendliche und Erwachsene eine Zufuhr von 300 µg Folat pro Tag. Bei Schwangeren und Stillenden beträgt sie wegen eines erhöhten Bedarfs 550 µg respektive 450 µg Folat pro Tag.

Zu den Fragen 1 und 2: Es gibt keinerlei Hinweise dafür, dass die Resultate dieser chinesischen Studie nur für Chinesen und nicht für Europäer gelten würden. Folgt man der Logik der evidenzbasierten Medizin, würde man Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen eher nicht behandeln, weil es wenig bringt (aber auch nicht schadet). Wenn man den fehlenden Schaden auch bei den bereits kardiovaskulär Erkrankten miteinbezieht, würde ich allen Personen, ob mit oder ohne kardiale Risiken/Erkrankungen die tägliche Einnahme von 0,4 bis 0,8 mg Folsäure empfehlen.

Was sind meine Argumente?

- Eine Wiederholung einer so großen Studie z.B. in einem europäischen Land ist allein schon aus finanziellen Gründen und wegen des fehlenden Interesses eines pharmazeutischen Unternehmens unrealistisch und da-

her nicht zu erwarten. Wir werden also keine neuen Daten bekommen.

- Wie die Zahlen und Erfahrungen in den USA zeigen, würde die tägliche Einnahme von Folsäure allein schon die Inzidenz von Neuralrohrdefekten und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in Deutschland relevant vermindern.
- Die Einnahme von Folsäure ist mindestens bis zu einer Tagesdosis von 5 mg sicher (ich rede jetzt nicht davon, dass bei hohen Folsäuredosen ein bestehender Vitamin-B12-Mangel „maskiert“ werden kann, auch nicht von möglichen Wechselwirkungen mit Antiepileptika, Chemotherapeutika und Zytostatika).
- Folsäure ist billig (in Internetapotheken kosten 240 Kapseln zu 600 µg Folsäure inkl. Versand um die 14 Euro, also 6 Cent/Tagesdosis. 2,5 mg aus Packungen mit teilbaren 5 mg-Tabletten kosten rund 5 Cent).
- Als Selbstmedikation belastet Folsäure weder die Solidargemeinschaft der Krankenkassen noch die öffentliche Hand.

Huo Y, Li J, Qin X, et al.; CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China. The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 1325–1335

Wann kann ein operierter Patient mit genähter Wunde wieder schwimmen gehen?

When is an Operated Patient With Fresh Sutures Allowed to Swim?

Belastbare wissenschaftliche Belege zur Beantwortung dieser Frage ... gibt es offenbar nicht, wie drei irische Autoren im *BMJ* („uncertainties page“) schreiben. Ihr Rat, die Entfernung der Nähte üblicherweise nach 7–10 Tagen abzuwarten, scheint allerdings stark von Vorsicht ge-

prägt zu sein – denn für ein entsprechendes Risiko vor Ablauf von 7–10 Tagen gibt es keinerlei Hinweise (systematisch wurde aber auch nie untersucht).

Für den Komfort des operierten Patienten haben sie aber auch eine gute Nachricht, die erfahrenen Hausärzten

nicht neu sein dürfte: Duschen kann man auch vor Ablauf von 48 Stunden, wenn die Wunde geschlossen ist.

Browne K. Should we advise patients with sutures not to swim? *BMJ* 2014; 348: g3171