

Abnahme des Schlaganfallrisikos durch Folsäure

Neue Bewertung des Nutzens einer Homocysteinsenkung mit B-Vitaminen

Von W. Herrmann, R. Obeid, K. Faßbender

Homocystein (HCY) ist eine nicht proteinbildende, schwefelhaltige Aminosäure des Methioninstoffwechsels. Über HCY als pathogenes Agens wurde erstmals Anfang der 1960er-Jahre bei Patienten mit Homocystinurie, einer angeborenen Störung des Aminosäurestoffwechsels, berichtet. Dieser Stoffwechseldefekt ist mit einer drastischen Erhöhung des HCY-Spiegels im Plasma wie auch einer stark erhöhten Ausscheidung des Oxydationsprodukts Homocystin im Urin verbunden. Unbehandelt entwickeln Betroffene bereits im jugendlichen Alter neben anderen Symptomen schwere atherosklerotische Gefäßveränderungen, geistige Retardierung und Knochendeformationen.

Neben der seltenen schweren Hyperhomocysteinämie (HHCY) mit HCY > 100 µmol/L gilt die häufige moderate HHCY > 12 µmol/L heute als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen [6]. Die Prävalenz von moderater HHCY ist bei älteren Menschen hoch (30–50% bei über 65-Jährigen) und ältere Menschen erkranken auch

häufig an mit HHCY assoziierten Erkrankungen.

Die Absenkung des HCY-Spiegels mit B-Vitaminen erscheint deshalb als vielversprechende, billige und einfache präventive wie therapeutische Maßnahme. Sekundärinterventionsstudien (VISP [22], NORVIT [1] oder HOPE 2 [11]) haben aber keine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos gezeigt, weshalb der Nutzen einer HCY-sen-

kenden Therapie mit B-Vitaminen verschiedentlich angezweifelt wird. Daten einer Metaanalyse von Behandlungsstudien zur Senkung des Schlaganfallrisikos [27] haben jedoch die Effektivität einer HCY-Absenkung mit B-Vitaminen bestätigt und zur Klärung der Widersprüche wesentlich beigetragen. Diese Übersicht soll dazu beitragen, den Stellenwert einer HCY-Senkung mit B-Vitaminen wissenschaftlich zu

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Hyperhomocysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen. Der Nutzen einer Homocystein (HCY) senkenden Behandlung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos konnte aber bislang nicht gezeigt werden. Die Aussagekraft der NORVIT-, VISP- oder HOPE-2-Studie wird stark angezweifelt, da diesen Einzelstudien vor allem die statistische Power fehlt. Eine Metaanalyse von 17 000 Patienten aus acht randomisierten Sekundärpräventionsstudien konnte eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen um 18%, bei Patienten mit mehr als dreijähriger Folsäurebehandlung sogar von 29%, zeigen. Besonders profitierten diejenigen Patienten, die keine Schlaganfallhistorie aufwiesen (25%), deren Lebensmittel nicht mit Folsäure angereichert waren (25%) und deren HCY-

Spiegel um mehr als 20% gesenkt wurde (23%). Entsprechende Daten zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen sind derzeit nicht verfügbar.

Die zu erwartende Risikoreduktion einer Folsäuretherapie ist für kardiovaskuläre Erkrankungen geringer als für Schlaganfälle, weil sie aus prospektiven Studien abgeleitet wird. Für eine zuverlässige Aussage bedarf es einer Metaanalyse mit etwa 50 000 behandelten Patienten, die erst in einigen Jahren verfügbar sein wird.

Fazit: Eine endgültige Stellungnahme zum Nutzen von B-Vitaminen in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist derzeit noch nicht möglich.

Schlüsselwörter: Homocystein – Folsäure – Vitamin B12 – Schlaganfall – Kardiovaskuläre Erkrankungen

Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Wolfgang Herrmann, Dr. rer. med. Rima Obeid, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar; Prof. Dr. med. Klaus Faßbender, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Diese Übersicht wurde unterstützt von ■ **Autor: bitte ergänzen, wenn Firmeninteressen vorliegen** ■

bewerten und seine Bedeutung einzuordnen.

Ursachen der Hyperhomocysteinämie

Die intrazelluläre HCY-Konzentration wird durch Katabolismus und über einen zellulären HCY-Exportmechanismus ins Plasma niedrig gehalten. Plasma-HCY wird hauptsächlich (etwa 70%) renal metabolisiert (zu Methionin remethyliert) und nur ein kleiner Teil wird mit dem Urin ausgeschieden. Der moderaten HHCY im Nüchternplasma ($> 12\text{--}30 \mu\text{mol/L}$) kann ein Mangel an B-Vitaminen (Folat, B12 oder B6; häufigster Grund) [5, 8, 23], ein Enzymmangel (z. B. Methylentetrahydrofolatreduktase [MTHFR]) oder eine Niereninsuffizienz [16] zugrunde liegen. Bei HCY-Spiegeln über $30\text{--}100 \mu\text{mol/L}$ liegt in erster Linie ein Enzymdefekt (z. B. heterozygoter Mangel an Cystathionin- β -Synthase [CBS]) [3, 12, 14] oder ein chronischer Nierenschaden vor. Schwere HHCY mit Werten $> 100 \mu\text{mol/L}$ sind selten und in aller Regel homozygote Enzymdefekte mit starkem Verlust an Enzymaktivität.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Große Metaanalysen [9, 25] von retro- wie prospektiven Studien unterstreichen den kausalen Zusammenhang zwischen HHCY und degenerativen Gefäßerkrankungen. Statistische Betrachtungen dieser Daten haben für einen HCY-Anstieg von $5 \mu\text{mol/L}$ ein relatives Risiko (Odds Ratio) für das Auftreten von ischämischer Herzerkrankung von 1,32, für venöse Thrombose von 1,60 und für Schlaganfall von 1,59 errechnet. Weiterhin zeigten diese Metaanalysen, dass eine Absenkung des HCY-Plasmaspiegels um $3 \mu\text{mol/L}$ vom vorhandenen Niveau mit einer 16%igen Reduktion des Risikos für ischämische Herzerkrankung, einer Senkung des Thromboserisikos um 25% oder des Schlaganfallrisikos um 24% verbunden sein würde [25]. In einer prospektiven Studie über mehr als

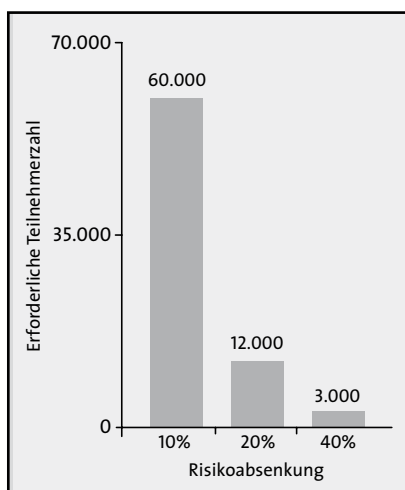


Abb. 1: Erforderliche Teilnehmerzahl in Behandlungsstudien zur gesicherten Erfassung einer Risikoabsenkung [26].

vier Jahre wurde außerdem durch Supplementierung mit B-Vitaminen eine signifikante Abnahme der Plaqueläche in der Arteria carotis erzielt [17]. Des Weiteren wurde eine signifikante Abnahme der Intima-Media-Dicke der Carotis bei Risikopatienten für Schlaganfall nach einjähriger Behandlung mit B-Vitaminen berichtet [21].

Sekundärpräventionsstudien

Trotz der Assoziation zwischen HHCY und kardiovaskulären Erkrankungen bleibt als wichtiges Glied in der Kausalitätskette die Senkung der Rate von Erkrankungen durch Verminderung des HCY-Spiegels nach Vitamintherapie offen. Weltweit sind derzeit etwa 52 000 Personen in Interventionsstudien zur Klärung eines möglichen Nutzens einer Vitamin senkenden Therapie (Sekundärprävention) eingeschlossen. Erste Interventionsstudien wie VISP [22], NORVIT [1] oder HOPE 2 [11] sind mittlerweile abgeschlossen und publiziert worden.

- In die **NORVIT-Studie** wurden 3749 Patienten, die maximal sieben Tage vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt erlitten hatten, aufgenommen und neben der konventionellen Medikation über drei Jahre zusätzlich

mit B-Vitaminen behandelt [1]. HCY wurde signifikant um 28% gesenkt. Eine Risikoreduktion bezüglich der Endpunkte (Herzinfarkt, Schlaganfall) wurde aber nicht gefunden.

Neben der fehlenden statistischen Power könnten mögliche Vitamin-Therapieeffekte auch überdeckt worden sein, da zahlreiche, die Endpunkte signifikant beeinflussende Kovariable (wie andere Medikationen oder Risikofaktoren) vor der Auswertung nicht eliminiert wurden. Zusätzlich wird bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Schätzung ein weiterer Schwachpunkt dieser Studie offensichtlich, nämlich, dass die Hälfte der primären Endpunkte schon im ersten halben Jahr der Behandlungsphase auftraten. Patienten mit kurz vor Studienbeginn stattgefundenen vaskulären Ereignissen sollten daher bei Betrachtung des Studien-Outcomes keine Berücksichtigung finden.

- In die **VISP-Studie** waren 3860 Schlaganfallpatienten eingeschlossen, die über zwei Jahre neben konventioneller Medikation zusätzlich mit „niedrig- oder hochdosierten“ B-Vitaminen therapiert wurden [22]. HCY wurde mit der hochdosierten Vitamintherapie nur um $2 \mu\text{mol/L}$ (17%) gesenkt.

Eine signifikante Beeinflussung der Endpunkte (Schlaganfall, koronare Ereignisse oder Tod) trat nicht ein, obwohl eine signifikante Assoziation zwischen Ausgangs-HCY und den Endpunkten bestand. Mögliche Ursachen für die fehlenden Therapieeffekte sind u. a. eine zu geringe Probandenzahl und eine zu kurze Beobachtungszeit, der Beginn der Folatanreicherung der Getreideprodukte in den USA im Studienverlauf sowie die fehlende Berücksichtigung des Vitamin-B12-Status und der Nierenfunktion.

- In der **HOPE-2-Studie** wurden 5522 Patienten mit Gefäßerkrankungen oder Diabetes über fünf Jahre mit B-Vitaminen oder Placebo behandelt. Der HCY-Plasmaspiegel sank um 26% [11].

Eine Kombinationsbehandlung mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 führte bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen nicht zu einer Verringerung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist u. a. zu berücksichtigen, dass HCY nur bei 581 der behandelten Patienten und bei 588 Kontrollen bestimmt worden ist (ungefähr 20% der Gesamtkohorte), was eine deutliche Limitation der Aussagekraft bedeutet. Weiterhin war eine erhöhte HCY-Konzentration nicht als Einschlusskriterium berücksichtigt worden und bei den behandelten Patienten lag weder ein erhöhter HCY-Spiegel noch ein Mangel an Folsäure, Vitamin B6 oder Vitamin B12 vor. Trotz der Limitationen ist eine Tendenz zu einer fünfprozentigen Risikosenkung durch die B-Vitaminbehandlung zu beobachten. Darüber hinaus ergab eine Subgruppenanalyse der HOPE-2-Studie, dass die Supplementation mit B-Vitaminen zu einer Reduktion des Schlaganfallrisikos um zirka 25% führte (145 Patienten in der Verum- und 111 in der Placebogruppe).

Statistische Power

Es ist naheliegend, dass für die Prüfung der Wirksamkeit einer Behandlung mit B-Vitaminen zur Senkung des Risikos von degenerativen Gefäßerkrankungen zunächst Sekundärpräventionsstudien organisiert werden, da bei

derartigen Studien das Auftreten neuer Ereignisse relativ häufig ist und damit die erforderliche Patientenzahl klein gehalten werden kann. Die Probleme solcher Studien liegen aber u. a. darin, dass dabei nicht Behandlung gegen Nichtbehandlung getestet wird, sondern nur konventionelle Behandlung gegen konventionelle Behandlung plus Vitamine. Herz-Kreislauf-Patienten haben in ihrer Basisedikation mehrere hochpotente Medikamente, so dass der zusätzliche Effekt der B-Vitamine nur schwer erfassbar ist. Geringe Veränderungen im relativen Risiko erfordern deshalb große Sprünge in der Teilnehmerzahl von randomisierten Studien (Abb. 1) [24]. Power-Berechnungen zeigen daher, dass die bisherigen Interventionsstudien zu wenig Probanden eingeschlossen hatten, um eine statistisch gesicherte Aussage zu liefern. Selbst in Kombination hätten die drei Studien keine ausreichende Power gehabt, um eine Senkung des kardiovaskulären Risikos sicher zu erfassen. So ist es auch nicht verwunderlich, wenn diese Studien kein im Sinne der Prävention positives Resultat gezeigt haben. Erst wenn die laufenden Interventionsstudien mit etwa 52 000 Studienteilnehmern abgeschlossen sein werden, wird eine Metaanalyse der Sekundärpräventionsstudien die erforderliche statistische Power bekommen, um eine Risikosenkung im

Bereich von 10%, wie für die koronare Herzkrankheit erwartet wird, statistisch sicher zu erfassen [2]. Anders ist die Situation bei der Schlaganfallprävention. Hier liegt die erwartete Risikosenkung im Bereich von 25%, weshalb für eine gesicherte Aussage wesentlich weniger Patienten für eine Metaanalyse erforderlich sind.

Metaanalyse

In einer Metaanalyse von Sekundärpräventionsstudien [27] wurden acht randomisierte Behandlungsstudien mit B-Vitaminen (Folsäure und andere B-Vitamine) im Hinblick auf die Veränderung des Schlaganfallrisikos analysiert. Insgesamt waren 16 841 Patienten eingeschlossen (Tab. 1).

Ergebnisse: Das Risiko für Schlaganfall wurde durch die Folsäurebehandlung um 18% signifikant gesenkt (Abb. 2). Eine signifikante Abnahme der Schlaganfälle ergab sich aber erst bei einer Behandlungsdauer über drei Jahre, wobei das Schlaganfallrisiko dann um 29% reduziert worden war. Die Risikoreduktion lag ebenfalls deutlich über dem Mittelwert, wenn die Patienten keine Schlaganfallhistorie aufwiesen (25%), die Patienten ohne Folsäureanreicherung von Lebensmitteln waren (25%) oder wenn der HCY-Spiegel um mehr als 20% gesenkt werden konnte (23%). Die Autoren der Metaanalyse [27] schluss-

Tabelle 1: Relatives Risiko für Schlaganfall und Änderung des Homocysteinspiegels [27] (NB = Nicht berichtet)

HCY-Senkung [µmol/L]	HCY-Änderung [%]	Schlaganfallereignisse/ Patientenzahl		RR (95%-CI)	Referenz
		Behandlung	Kontrolle		
-2,3	-17,2%	152/1877	148/1853	1,04 (0,84-1,29)	[22]
-2,6	-21,5%	8/300	12/293	0,65 (0,27-1,57)	[10]
-3,2	-26,2%	111/2758	147/2764	0,76 (0,59-0,96)	[11]
-3,8	-29,0%	49/1872	27/943	0,91 (0,58-1,45)	[1]
-4,7	-17,4%	8/156	18/159	0,45 (0,20-1,01)	[31]
-3,6	-10,9%	19/342	8/168	1,17 (0,52-2,61)	[28]
-15,1	-39,4%	4/37	10/52	0,55 (0,19-1,62)	[19]
NB	NB	22/1657	35/1661	0,63 (0,37-1,07)	[13]

folgern deshalb, dass Folsäure-Supplementation das Schlaganfallrisiko in der Primärprävention deutlich reduzieren kann.

Schlaganfallrisiko erst bei über dreijähriger Behandlung reduziert

Die Metaanalyse von Wang et al. [27] unterstreicht, dass erst bei einer Behandlungsdauer von über drei Jahren die Folsäuretherapie eine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos bewirkt, während sich bei kürzerer Behandlung kein signifikanter Therapieeffekt zeigt. Damit erhalten die weithin bekannten und häufig überinterpretierten Interventionsstudien VISP, NORVIT und HOPE 2 eine neue Wertigkeit. Die mittlere Behandlungsdauer betrug nur in der HOPE-2-Studie fünf Jahre, in der VISP- und NORVIT-Studie dagegen zwei

bzw. drei Jahre. Die HOPE-2-Studie hat trotz relativ kleiner Anzahl von Schlaganfällen in einer supplementären Abbildung zeigen können, dass erst jenseits von drei Behandlungsjahren das Schlaganfallrisiko gesenkt wurde und nach fünf Jahren Behandlung bei 25% lag.

Bisherige Sekundärpräventionsstudien fehlbewertet

Aus den obigen Ausführungen ist zu entnehmen, dass viele Gründe für die Über- bzw. Fehleinschätzung des Stellenwertes der Sekundärpräventionsstudien mit B-Vitaminen sprechen (VISP, NORVIT, HOPE 2). Wald äußert deshalb erhebliche Zweifel an der Aussagekraft obiger Studien und führt u. a. den Fehler zweiter Art an, d. h. die B-Vitamine wurden fälschlich als unwirksam ein-

geordnet [24]. Wie bereits ausgeführt, ist die statistische Power der Einzelstudien überschätzt worden, sodass die Ergebnisse eigentlich nur als Teile einer Metaanalyse hätten publiziert werden sollen [26]. Aufgrund der umfangreichen Basismedikation der Studienpatienten ist die Beurteilung einer zusätzlichen Vitaminwirkung sehr erschwert und für eine gesicherte Aussage wird deshalb eine hohe Anzahl an Studienteilnehmern erforderlich. Außerdem sind kardiovaskuläre Erkrankungen eine heterogene Entität und unterschiedliche kardiovaskuläre Endpunkte können auch different auf eine Therapie mit B-Vitaminen ansprechen. Die häufig zu kurze Beobachtungszeit der Studien hat sich entsprechend der neuen Metaanalyse [27] als wesentliche Einschränkung für ihre Aussagekraft erwiesen, ob-

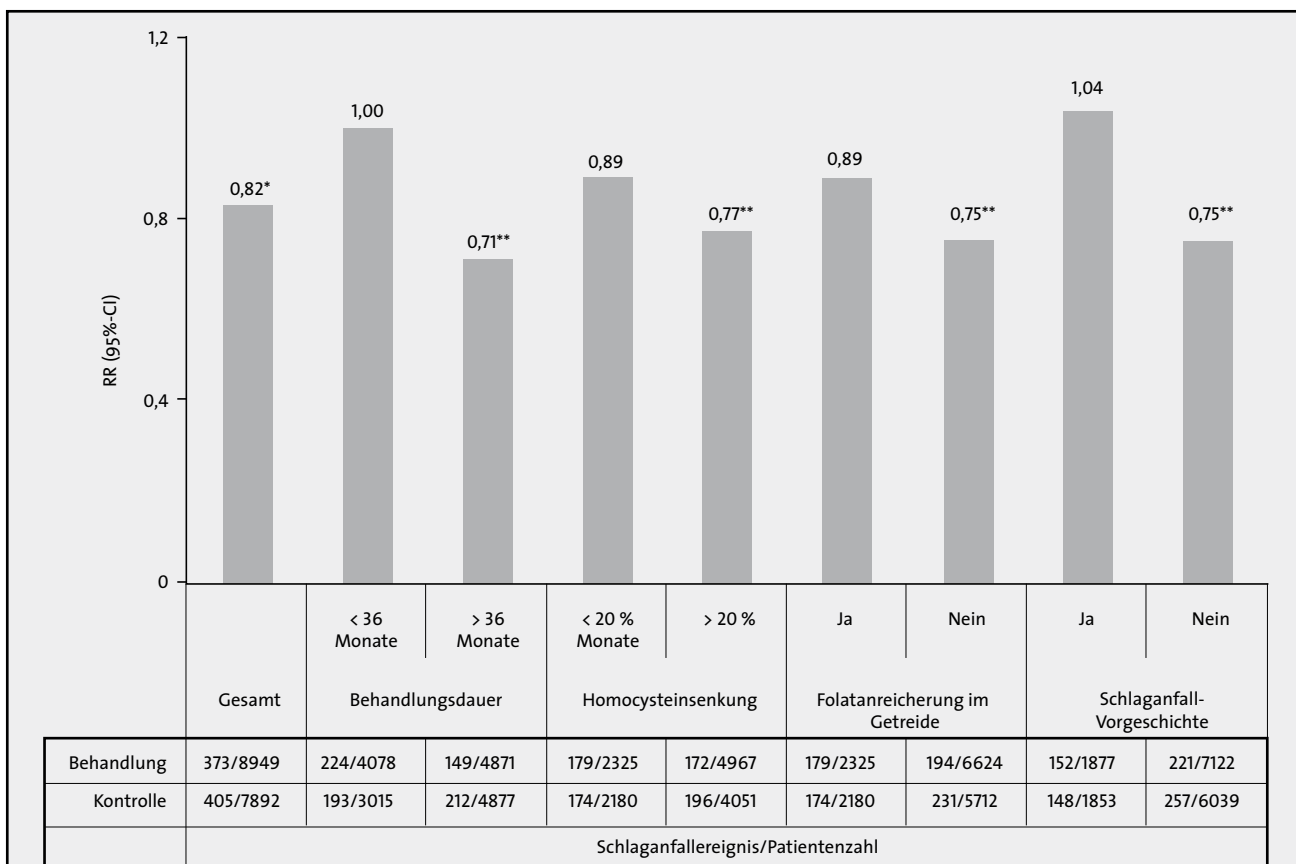


Abb. 2: Senkung des relativen Schlaganfallrisikos in Behandlungssubgruppen entsprechend der Metaanalyse von Wang et al. [27] (*p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01).

wohl aus früheren Studien mit Cholesterinsenkern hinlänglich bekannt ist, dass längere Beobachtungszeiten zur Erzielung einer Risikoreduktion notwendig sind. Deshalb sind randomisierte Interventionsstudien unter drei Jahren auch für eine Metaanalyse von nur geringer Aussagekraft.

Der Beginn der Folateanreicherung der Getreideprodukte in den USA und in Kanada während des Studienverlaufs hat den Erfolg einiger Studien zusätzlich geschmälert, da hierdurch Änderungen des Folatstatus im Kontrollarm wie im Behandlungskollektiv eingetreten sind. Wang et al. [27] haben in ihrer Metaanalyse zeigen können, dass von einer Vitamintherapie vor allem die Patienten ohne Folsäureanreicherung der Getreideprodukte profitiert haben (Abb. 2).

Auch wie die Studienplanung häufig erhebliche Mängel auf. So wurden in der VISP-Studie bei der Patientenrekrutierung der Vitamin-B12-Status oder die Nierenfunktion nicht berücksichtigt. Eine Nachauswertung der VISP-Studie, unter Ausschluss von Patienten mit Vitamin B12-Malabsorption, von Patienten mit zusätzlicher Vitamin-B12-Supplementation (neben der Studienmedikation) und von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, ergab dann eine signifikante 21%ige Reduktion der kombinierten Endpunkte (Schlaganfall, koronare Herzerkrankung und Tod) [20]. Bei der VISP-, Norvit- und HOPE-2-Studie waren weder HHCY noch ein schlechter Vitaminstatus Einschlusskriterium für die Studien. In der HOPE-2-Studie wurde nur bei etwa 20% der Studienteilnehmer der HCY-Spiegel gemessen und die mit Vitaminen behandelten Patienten hatten außerdem auch keinen Folat-, B6- oder B12-Mangel [11]. Die Qualität der Patientenrekrutierung hat somit auf die Aussagekraft der Interventionsstudien großen Einfluss und sollte bei deren Bewertung beachtet werden.

Folsäureanreicherung von Getreideprodukten senkt Schlaganfallrisiko

Seit 1998 wird in den USA und in Kanada die landesweite Folsäureanreicherung von Getreideprodukten im Sinne einer primär-prophylaktischen Maßnahme zur Reduzierung von Neuralrohrdefekten durchgeführt. Gewissermaßen als Nebeneffekt hat sich seit 1998 auch das Auftreten von Schlaganfällen deutlich verringert [29, 30]. Seitdem werden in den USA jährlich etwa 13 000 weniger Schlaganfalltote registriert, was einer Abnahme der Schlaganfallmortalität von etwa 10% entspricht. Die geringere Schlaganfallmortalität nach Einführung der Folsäurefortifikation korreliert mit der Verminderung des HCY-Spiegels und wird daher als kausaler Zusammenhang gewertet. Die Reduzierung des Schlaganfallrisikos durch Folsäureanreicherung von Lebensmitteln steht somit im Einklang mit den Aussagen der Metaanalyse von Wang et al. [27] zur Prävention von Schlaganfällen durch Folsäuretherapie in Patientenstudien.

Neurodegenerative Erkrankungen

HHCY ist in vielen Studien auch mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems in Verbindung gebracht worden. Epidemiologische Studien zeigen eine positive, dosisabhängige Beziehung zwischen dem HCY-Spiegel und dem Risiko, neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln [15, 18]. HHCY und niedrige Serumkonzentrationen von Folat, Vitamin B12 und/oder Vitamin B6 werden bei älteren demenzkranken Patienten sehr häufig diagnostiziert. Die Daten prospektiver Studien belegen eine kausale Rolle der HHCY in der Ätiologie der Alzheimer-Erkrankung. Die HCY-Plasmakonzentration ist ein bedeutender Prädiktor für die Abnahme der kognitiven Leistung mit dem Alter [4]. Die durch HHCY und niedrigen B-Vitaminstatus bedingte Hypomethylierung ist mit Schlüsselmechanismen

der Demenz in Verbindung gebracht worden, wie die Bildung von Amyloid-Plaques oder die Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Eine Verminderung des Risikos für die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen durch Absenkung des HCY-Plasmaspiegels mit B-Vitaminen ist in einigen, aber nicht allen Studien gezeigt worden [7]. Die derzeit verfügbaren Studien sind aufgrund ihrer starken Limitationen mit Zurückhaltung zu interpretieren und endgültige Schlussfolgerungen nicht möglich. Zum einen ist die Fallzahl der Studien zu klein und zum anderen die Studiendauer zu kurz, um markante Verbesserungen zu erzielen. Weiterhin wurden in vielen Studien Patienten mit schlechten kognitiven Scores eingeschlossen, in denen Vitamine bereits eingetretene morphologische Veränderungen auch nicht mehr beheben können. Zur Untersuchung der Vitaminwirkung sollten Probanden mit moderater Einschränkung der kognitiven Funktion ausgewählt werden. Nach den bisher verfügbaren Studien sollte eine Behandlung mit B-Vitaminen bei Depression und Epilepsie erfolgen. Empfohlen wird auch eine Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson und Demenz, insbesondere im Frühstadium (milde kognitive Beeinträchtigung) und bei Patienten mit einer zerebralen Ischämie und HHCY zur Vermeidung einer erneuten Ischämie. Weitere Studien sind notwendig, um die pathophysiologische Bedeutung der HHCY bei neurodegenerativen Erkrankungen zu untersuchen und allgemeingültige therapeutische Richtlinien festzulegen. Dosierung und Dauer einer Vitaminsupplementation sollte daher individuell festgelegt werden. Eine häufige Malabsorption ist ein wichtiger limitierender Faktor der Bioverfügbarkeit der Vitamine bei älteren Personen ist.

Während der Nutzen einer HCY-senkenden Behandlung mit B-Vitaminen in der Primär- und Sekundärpräven-

tion von Schlaganfällen durch retrospektive, prospektive wie auch Interventionsstudien gut belegt ist, muss die Risikoreduktion neurodegenerativer Erkrankungen durch B-Vitamin-Supplementation noch durch weitere Studien gesichert werden.

Schlussfolgerung

Die neueren Daten unterstützen das Konzept der klinischen Forschung, mit B-Vitaminen eine sichere wie kostengünstige Prävention vor allem von Schlaganfällen zu betreiben. Während für Schlaganfälle der Nutzen der HCY-Senkung mit Folsäure in einer großen Metaanalyse von Interventionsstudien wie auch durch Folsäureanreicherung von Nahrungsmitteln in den USA und in Kanada gezeigt wurde, sind bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen bis zum Erscheinen großer Metaanalysen von Interventionsstudien mit B-Vitaminen keine endgültigen Aussagen möglich. Allerdings ist der zu erwartende Effekt für Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich geringer als bei Schlaganfällen. Da HHCY besonders im Alter häufig ist und mit altersassoziierten Erkrankungen in kausalem Zusammenhang steht, kommt der Supplementation von B-Vitaminen besonders bei älteren Menschen ein hoher Stellenwert zu. Für die Primär- und Sekundärprävention von degenerativen Erkrankungen ist eine genügende Vitaminaufnahme mit der Nahrung wie auch die Supplementation mit B-Vitaminen von praktischer Relevanz. Eine regelmäßige Kontrolle (alle zwei bis drei Jahre) des HCY-Spiegels und des B-Vitaminstatus wird besonders für ältere Menschen empfohlen.

Reduction of stroke risk by folic acid – new valuation of the benefit of homocysteine lowering by B-vitamins

Keywords: Homocysteine – Folic acid – Vitamin B12 – Stroke – Cardiovascular diseases

LITERATUR

1. Bonna, K. H., Njolstad, I., Ueland, P. M., et al.: Homocysteine lowering and cardiovascular events af-

ter acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 354 (2006), 1578–1588.

2. Clarke, R.: Homocysteine-lowering trials for prevention of coronary heart disease and stroke. *World Congress on Hyperhomocysteinemia. Clin. Chem. Lab. Med.* 45 (2007), A3.

3. Dettmers, C., Schwarting, A., Rao, M. L., Liappis, N., Hartmann, A.: Homozygous and heterozygous homocystinuria. The risk factors of juvenile arteriosclerosis? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 117 (1992), 473–479.

4. Goodwin, J. S., Goodwin, J. M., Garry, P. J.: Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *J. Am. Med. Assoc.* 249 (1983), 2917–2921.

5. Henning, B. F., Zidek, W., Riezler, R., Graefe, U., Teipel, M.: Homocyst(e)ine metabolism in hemodialysis patients treated with vitamins B6, B12 and folate. *Res. Exp. Med. (Berl.)* 200 (2001), 155–168.

6. Herrmann, W., Herrmann, M., Obeid, R.: Hyperhomocysteinemia: a critical review of old and new aspects. *Curr. Drug Metab.* 8 (2007), 17–31.

7. Herrmann, W., Lorenz, S., Obeid, R.: Review of the role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric disorders. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 75 (2007), e1–e18.

8. Herrmann, W., Quast, S., Ulrich, M., Schultze, H., Bodis, M., Geisel, J.: Hyperhomocysteinemia in high-aged subjects: relation of B-vitamins, folic acid, renal function and the methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Atherosclerosis* 144 (1999), 91–101.

9. Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 288 (2002), 2015–2022.

10. Liem, A., Reynierse-Buitenwerf, G. H., Zwinderman, A. H., Jukema, J. W., Van Veldhuisen, D. J.: Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003), 2105–2113.

11. Lonn, E., Yusuf, S., Arnold, M. J., et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 354 (2006), 1567–1577.

12. Mandel, H., Brenner, B., Berant, M., et al.: Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden – effect on thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 334 (1996), 763–768.

13. Mark, S. D., Wang, W., Fraumeni, J. F., Jr., et al.: Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *Am. J. Epidemiol.* 143 (1996), 658–664.

14. Mudd, S. H., Skovby, F., Levy, H. L., et al.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 37 (1985), 1–31.

15. Nurk, E., Refsum, H., Tell, G. S., et al.: Plasma total homocysteine and memory in the elderly: The Hordaland Homocysteine study. *Ann. Neurol.* 58 (2005), 847–857.

16. Obeid, R., Kuhlmann, M. K., Kohler, H., Herrmann, W.: Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Clin. Chem.* 51 (2005), 196–201.

17. Peterson, J. C., Spence, D. J.: Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocysteinemia. *Lancet* 351 (1998), 263.

18. Quadri, P., Fragiaco, C., Pezzati, R., et al.: Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (2004), 114–122.

19. Righetti, M., Serbelloni, P., Milani, S., Ferrario, G.: Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 24 (2006), 379–386.

20. Spence, J. D., Bang, H., Chambless, L. E., Stampfer, M. J.: Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke* 36 (2005), 2404–2409.

21. Till, U., Rohl, P., Jentsch, A., et al.: Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12. *Atherosclerosis* 181 (2005), 131–135.

22. Toole, J. F., Malinow, M. R., Chambless, L. E., et al.: 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. Assoc.* 291 (2004), 565–575.

23. Ubbink, J. B., Vermaak, W. J., van der Merwe, A., Becker, P. J.: Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 57 (1993), 47–53.

24. Wald, D. S.: Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease – judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *World Congress on Hyperhomocysteinemia. Clin. Chem. Lab. Med.* 45 (2007), A17.

25. Wald, D. S., Law, M., Morris, J. K.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.* 325 (2002), 1202.

26. Wald, D. S., Wald, N. J., Morris, J. K., Law, M.: Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *Br. Med. J.* 333 (2006), 1114–1117.

27. Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 369 (2007), 1876–1882.

28. Wrone, E. M., Hornberger, J. M., Zehnder, J. L., McCann, L. M., Coplon, N. S., Fortmann, S. P.: Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2004), 420–426.

29. Yang, Q., Friedmann, J. M., Botto, L. D.: Improvement in stroke and ischemic heart disease mortality in the United States 1990–2001. *Clin. Chem. Lab. Med.* 43 (2005), A14.

30. Yang, Q., Botto, L. D., Erickson, J. D., et al.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 113 (2006), 1335–1343.

31. Zoungas, S., McGrath, B. P., Branley, P., et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006), 1108–1116.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat.

Wolfgang Herrmann

Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinische Chemie und Laboriums-

medizin/Zentrallabor

Gebäude 57, D-66421 Homburg/Saar

E-Mail: prof.wolfgang.herrmann@

uniklinikum-saarland.de