

Erhöhte Homocystein-Werte: Die VISP-Studie - kontrovers diskutiert

Ein Statement von Prof. Dr. Olaf Stanger

Herzchirurg in der Landesklinik für Herzchirurgie in Salzburg und Präsident der D.A.CH.-Liga Homocystein

In einem Kommentar der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Ausnahmeliste von apotheken- aber nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten war zu lesen:

„Eine große aussagekräftige Studie von guter methodischer Qualität hat ergeben, dass eine Intervention mit Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure nicht zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos bei erhöhten Homocysteinwerten führt“ [1].

Vermutlich war die **VISP-Studie [2]** gemeint. Jedoch war leider kein Zitat der „aussagekräftigen Studie“ in der Publikation zu finden. Der Kommentar der KBV hat **Prof. Dr. Olaf Stanger**, Herzchirurg in der Landesklinik für Herzchirurgie in Salzburg und Präsident der **D.A.CH.-Liga Homocystein** veranlasst, die VISP-Studie genauer zu erläutern.

Zusammenfassung der Studie „Vitamine Intervention for Stroke Prevention“ (VISP)

In der VISP-Studie wurden Überlebende eines Schlaganfalls 3 bis 120 Tage nach dem Ereignis zusätzlich zur maximalen medizinischen und chirurgischen Therapie mit einem niedrig bzw. hoch dosierten B-Vitaminpräparat versorgt (0,2 mg B6, 0,006 mg B12, 0,02 mg Folsäure bzw. 25 mg B6, 0,4 mg B12, 2,5 mg Folsäure). Das Ziel war, den Effekt einer Senkung des Homocystein-Plasmaspiegels auf die Endpunkte neuerlicher Schlaganfall, koronare Herzkrankheit bzw. Herzinfarkt oder Tod zu untersuchen. Mit der höheren Vitamindosis wurde Homocystein um durchschnittlich 2 µmol/L stärker gesenkt als mit der niedrigeren Dosierung. Nach einer Studiendauer von zwei Jahren wurde zwischen den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied auf die genannten Endpunkte gefunden. Daraus wurde geschlossen, dass eine moderate Verringerung des Homocysteinspiegels nach zwei Jahren bei Patienten mit Schlaganfall weitere kardiovaskuläre Ereignisse nicht verhindert.

Die Autoren der VISP-Studie haben auf mehrere Mängel hingewiesen und ihre Daten sehr zurückhaltend kommentiert. So konnten die eigenen statistischen Vorgaben bei weitem nicht erreicht werden, und aufgrund der zwischenzeitlich (am 1.1.1998) in Amerika per Gesetz eingeführten Folsäurebeimengung in Lebensmitteln musste das Einschlusskriterium minimale Plasma-Homocysteinkonzentration mehrfach gesenkt werden, zuletzt auf minimal 9,5 µmol/L bei Männern bzw. 8,5µmol/L bei Frauen.

Herr Prof. Stanger, ist Homocystein kein Risikofaktor für Herz-Kreislaferkrankungen mehr?

Prof. Stanger: Doch! Auch die VISP-Studie hat gezeigt, dass die Höhe des Homocysteinspiegels die Wahrscheinlichkeit zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse gut voraussagen kann. Ein um 3 µmol/L niedrigerer Homocysteinspiegel am Beginn der Studie war mit einem geringeren Risiko für Schlaganfall (-10%), koronare Ereignisse (-26%) und Tod (-16%) assoziiert.

Aber in der VISP-Studie hat die Absenkung des Homocysteinspiegels doch keine positiven Folgen gehabt?

Prof. Stanger: Die VISP-Studie hat keine einzige der noch offenen Fragen zur Vitamin-Intervention beantworten können. Leider hat sie stattdessen zu allgemeiner Konfusion und voreiligen Urteilen geführt.

Wo ist der Haken bei der VISP-Studie?

Prof. Stanger: Es fehlt der Studie schlichtweg an Aussagekraft. Das haben die Autoren in ihren Kommentaren am Ende der Publikation indirekt auch zugegeben. Die erwarteten Eckdaten der ursprünglichen Studienplanung von 1996 wurden bei weitem nicht erreicht. So waren sowohl die Homocysteinausgangswerte, als auch die Homocysteinsenkung wie auch die Differenz zwischen den Therapiegruppen sowie die Anzahl der Ereignisse wesentlich geringer als erwartet. Das macht die Studie statistisch kraftlos. Im September 1997 hatte man mit der Rekrutierung begonnen, im Dezember 2001 war sie abgeschlossen. Dabei hatten die Autoren das Pech, dass zwischenzeitlich in Nordamerika am 1.1.1998 per Gesetz mit der Vorschrift zur Lebensmittelanreicherung mit Folsäure (140µg/100g) begonnen wurde.

Des Forschers Pech war in diesem Fall vielleicht des Patienten Glück. Welchen Einfluss hatte die zusätzliche Folsäure in der Nahrung auf die VISP-Studie?

Prof. Stanger: Die Folsäure-Anreicherung hat die Prävalenz eines Folatmangels von 22% auf 1,7% der Bevölkerung gesenkt. Gleichzeitig nahm auch der durchschnittliche Homocystein-Wert ab. Das hatte zur Folge, dass der Homocystein-Grenzwert für den Einschluss in die Studie mehrfach gesenkt werden musste, zuletzt auf minimal 9,5µmol/L für Männer und 8,5µmol/L für

Frauen. Werte unter 10µmol/L sind Normalwerte, die wir unseren Patienten nur wünschen können. Sie schließen einen Mangel an Folat, B6 oder B12 aus.

Die Homocysteinwerte in den beiden Therapiearmen hohe Vitamindosis bzw. geringe Vitamindosis unterschieden sich dann ja auch nur noch um 15 Prozent. Es ist folglich überhaupt nicht verwunderlich, dass man in nur zwei Jahren bei so einem geringen Unterschied in einer Hochrisikogruppe keinen Effekt findet. Allein die Interferenz durch die Folsäure-Anreicherung dürfte die statistische Power der VISP-Studie um mindestens 75% reduziert haben. Man muss akzeptieren, dass Interventionsstudien, die Risiken im Zusammenhang mit Folsäure untersuchen, in den USA und Kanada einfach nicht mehr möglich sind. Im Dezember 2000 wurde deshalb sogar der Abbruch der VISP-Studie empfohlen.

Andererseits haben die „Centers for Disease Control (CDC)“ erste Zahlen publiziert, die darauf hindeuten, dass die Beimengung von Folsäure zu Getreide die Todesfälle durch Herzinfarkt und Schlaganfall gesenkt hat. Da geht es offenbar um 48.000 Todesfälle, die pro Jahr vermieden werden

Sie deuteten ein statistisches Problem mit der Aussagekraft an?

Prof. Stanger: Ja. Interessanterweise zeigte sich auch in der VISP-Studie bei Homocysteinwerten oberhalb von 14 µmol/L nach zwei Jahren eine Risikosenkung um 10% für Schlaganfall und koronare Ereignisse. Aufgrund der geringen Fallzahl war das jedoch nicht signifikant. Für den Beweis von Signifikanz mit 80% Power wären statt der 3680 Teilnehmer 20.000 erforderlich gewesen. Außerdem sagen die Autoren selbst, dass VISP bei einem Unterschied von 2 µmol/L nur noch eine statistische Power von 31% besitzt. Ursprünglich war man von 80% Power ausgegangen, um eine 30%ige Risikosenkung entdecken zu können. Was halten Sie von einer Wettenvorhersage, deren Wahrscheinlichkeit 31% beträgt?

Dann hätte man diese Studie besser nicht publiziert?

Prof. Stanger: Nun, ich verstehe schon, dass die Autoren ihre Daten publizieren wollten. So eine Studie ist ein riesiger Aufwand und es stand ja eine gute Planung mit einer plausiblen Hypothese dahinter. Die Autoren haben die Schwächen nicht verschwiegen, daher ist die Veröffentlichung schon gerechtfertigt. Man muss jedoch die Arbeit sorgfältig lesen. Wenn nur Teile daraus als Schlagzeilen unkritisch transportiert und weitergereicht werden, beginnt es ärgerlich zu werden. Das sorgt für Konfusion und bringt uns in der Sache nicht weiter.

Warum wurde eigentlich nicht gegen Placebo getestet, sondern nur in zwei Therapiegruppen?

Prof. Stanger: Bei der ursprünglichen Planung hat man sich von der Vitamingabe mehr erwartet. Die Randomisierung mit Placebo wäre sicherlich aussagekräftiger gewesen. Man hätte jedoch die Studie abbrechen müssen, wenn sich ein deutlicher Effekt abgezeichnet hätte. Es ist ethisch nicht vertretbar, den Studienpatienten eine wirksame Prophylaxe vorzuenthalten. Erinnern Sie sich an die Physicians Health Study mit Aspirin. Das war so ein Fall. Unglücklicherweise verringerten sich mit der Folsäure-Anreicherung der Nahrung die Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen, so dass es jetzt gar kein Ergebnis gibt.

War vielleicht auch die Therapiedauer von zwei Jahren zu kurz?

Prof. Stanger: Das spielt sicherlich eine Rolle. Es liegen inzwischen zahlreiche Studien mit bis zu 24 Jahren Beobachtungsdauer vor. Je länger das Follow-up bei Gesunden oder Patienten ist, desto deutlicher wird der Zusammenhang zwischen Homocystein und den jeweiligen Erkrankungen bzw. Ereignissen. Fünf Minuten vor zwölf wird auch eine Vitamintherapie die Konsequenzen einer Jahrzehnte langen Krankheitsentwicklung nicht mehr verhindern können.

Worauf sollte bei ähnlichen Studien geachtet werden?

Prof. Stanger: Auf größere Populationen, unterschiedliche Vitamindosierungen, zusätzliche funktionelle Endpunkte wie Demenz bzw. kognitive Funktionen und ein größeres Follow-up. Vor allem müssen die Homocysteinwerte bei Studienbeginn hoch genug sein, um durch die Vitamingabe ausreichend stark gesenkt werden zu können. Damit fallen entsprechende Untersuchungen in Ländern mit bestehender Folsäure-Anreicherung für viele Fragestellungen aus. VISP zeigt wieder einmal, dass sich amerikanische Daten nicht kritiklos auf Europa übertragen lassen.

Wo stehen nun Homocystein bzw. Folsäure im Vergleich zu den anderen klassischen Risikofaktoren?

Prof. Stanger: Die Ätiologie von Herz-Kreislaufkrankungen ist natürlich multifaktoriell. Homocystein ist ein Faktor. Allerdings potenziert Hyperhomocysteinämie das mit einigen anderen Risikofaktoren assoziierte Risiko, besonders bei Bluthochdruck und Rauchen.

VISP zeigt auch etwas anderes: Der neuerliche Insult ist nach einem überlebten Schlaganfall ein großes Problem. Trotz „bester medizinischer und chirurgischer Therapie“ hatten bei VISP fast 14 Prozent der Patienten weiterhin geraucht, drei Prozent haben sogar damit begonnen und nur vier Prozent haben aufgehört. Weder der Body Mass Index (BMI) noch der Blutdruck wurden gesenkt, bei 20 Prozent der Patienten verschlechterte sich der Minimal-Mental State um mindestens zwei Punkte. Cholesterin wurde von 200 mg/dL auf 194 mg/dL reduziert. Was ist bei dieser „Sekundärprophylaxe“ von der Vitamingabe allein wohl zu erwarten?

Was machen wir nun mit unseren Schlaganfall-Patienten?

Prof. Stanger: Ich rate weiterhin zur Senkung des Homocysteinspiegels durch B-Vitamine. Die Dosis ist abhängig vom

Risikoprofil und den Ausgangswerten des Homocysteins. Das Vorgehen und die Rationale werden ausführlich im Konsensuspapier der DACH-Liga Homocystein e.V. [4] behandelt. Der starke Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und kardiovaskulären Ereignissen nach einem Schlaganfall besteht unwidersprochen und wurde ja auch in der VISP-Studie bestätigt: mehr als 18 Prozent Risiko für einen neuerlichen Insult, KHK oder ein tödliches Ereignis innerhalb von nur zwei Jahren.

Bei unserer rasch alternden Bevölkerung sollte man auch Kosten und Belastung durch neurokognitive Defizite und Pflegebedürftigkeit bedenken. Jede Maßnahme ist gerechtfertigt, zumal die Homocysteinsenkung durch Vitamingabe absolut nebenwirkungsfrei und billig ist. Die biologische Plausibilität dieser Prophylaxe ist durch eine große Anzahl von Studien gegeben. Besser ist es jedoch, mit der Prophylaxe anzufangen, bevor man sich fragen muss, ob Sekundärprophylaxe noch etwas bringt. Kennen Sie Ihren Homocysteinspiegel?

[1]Dietrich ES: Häufige Fragen zur OTC-Ausnahmeliste; Aut-idem; Verordnung von Rezepturen; Enterale Ernährung; Muster 16. An die Kassenärztlichen Vereinigungen vom 21.4.2004.

[2]Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M (2004): 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. JAMA. 291(5):565-75.

[3]Meeting Report 03/05/2004 <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3019554>

[4]Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M (2003): Konsensuspapier der DACH – Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein und B-Vitaminen bei kardiovaskulären wie thrombotischen Erkrankungen. Richtlinien und Empfehlungen. J Kardiol 10:190-0.