

**Stellungnahme
zur Interpretation der WAFACS-Daten
aus der Publikation**

Christine M. Albert; Nancy R. Cook; J. Michael Gaziano; et al.:
*Effect of Folic Acid and B Vitamins on Risk of Women at High Risk for Cardiovascular
Disease: A Randomized Trial Cardiovascular Events and Total Mortality Among*
JAMA. 2008;299(17):2027-2036

**Prof. Dr. K. Pietrzik
Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften
Abt. Pathophysiologie der Ernährung
Universität Bonn**

Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der WAFACS-Studie (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) in der jüngsten Ausgabe des Journal der American Medical Association (JAMA, May 7, 2008 – Vol 299(17):2027-2036) wird in den Medien erneut darüber berichtet, dass die Gabe von B-Vitaminen (Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂) zur Senkung des Homocysteinspiegels im Rahmen der Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen ohne jeden Nutzen sei. Dies entspricht zwar exakt dem Ergebnis der Studie, ist jedoch leicht irreführend wenn man den Hintergrund der Studie nicht kennt.

Die WAFACS-Studie wurde in den USA an 5442 Frauen (>42 Jahre) als randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind-Studie durchgeführt, wobei die Verum-Gruppe (n=2721) neben Folsäure 2,5 mg noch Vitamin B₆ (50 mg) und Vitamin B₁₂ (1 mg) täglich erhielt. Die Homocysteinkonzentration war in der Gruppe mit Vitaminsupplementierung am Ende der Studie signifikant um 18,5% niedriger als in der Placebogruppe, jedoch wurde eine Homocysteinbestimmung nur bei 5% (!?) der Versuchspersonen vorgenommen. Warum bei einer derartig aufwendigen Studie (mit mehr als 5000 Teilnehmern und mehr als 7jähriger Versuchsdauer) ein so aussagekräftiger Parameter nur in einer so kleinen Subgruppe analysiert wurde, blieb in der Publikation unbeantwortet. Insofern kann auch nicht die Frage beantwortet werden, ob Frauen mit hohen Homocysteinspiegeln zu Versuchsbeginn möglicherweise doch von der Vitamingabe speziell in Bezug auf eine deutlichere Homocysteinsenkung und Risikoreduktion von Herz-Kreislaufkrankungen profitiert haben könnten.

Die Studie begann im April 1998 und dauerte bis Juli 2005 und ist mit 7,3 Jahren die bisher längste Studie zur Sekundärprävention von Herz-Kreislaufkrankheiten, denn es wurden nur solche Teilnehmer in die Studie aufgenommen, die bereits an einer KHK erkrankt waren

bzw. die zu Studienbeginn bereits 3 oder mehr Risikofaktoren für KHK aufwiesen. Dementsprechend war bereits zu Studienbeginn eine optimale Basismedikation gegeben, denn 51,1% bzw. 48,9% der Behandlungs- bzw. Placebogruppe nahmen Aspirin, 33,6% bzw. 34,5% erhielten Lipidsenker, 23,6% bzw. 27% nahmen Betablocker und bei 24,3% bzw. 25,8% in der Behandlungs- bzw. Placebogruppe wurden ACE-Hemmer eingesetzt. Damit war die Basismedikation in beiden Gruppen vergleichbar und die %-Zahlen lassen erkennen, dass es sich in den meisten Fällen um eine Kombinations-Therapie handelte.

Zudem war den Versuchspersonen erlaubt, während der Studie Multivitaminpräparate zuzuführen, die bis zur Höhe der US-RDA-Werte eingenommen werden durften (400 µg Folsäure, 2 mg Vitamin B₆, 6 µg Vitamin B₁₂). Deshalb war es nicht verwunderlich, dass sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe bereits zu Beginn der Studie die mittlere Folataufnahme/Tag mit der Nahrung und durch Supplemente bei 424 bzw. 438 (Verum/Placebo) lag, was um ca. 150-200 µg höher liegt als dies in Deutschland bzw. anderen europäischen Ländern (z.B. Niederlande) gemessen wird. Die hohen Zufuhrwerte ergeben sich nicht zuletzt aus der Tatsache, dass in den USA seit dem 1.1.98 eine obligatorische Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln erfolgt, die die tägliche Folsäureaufnahme um ca. 200 µg anhebt.

Wie an anderer Stelle durch Erhebungen von Centers of Disease Control (CDC, Atlanta) gezeigt werden konnte, war ein Folatmangel vor Einführung der obligatorischen Anreicherung bei ca. 20% der US-Bevölkerung nachweisbar, dieser ging nach Anreicherung auf ca. 10% (!) zurück, d.h. ein Folatmangel lag in der untersuchten Bevölkerungsgruppe nicht vor, sodass auch nicht eine nennenswerte Funktionsverbesserung des Folatstoffwechsels durch die gewählte Hochdosierung (2,5 mg Folsäure/Tag) erwartet werden kann.

Ähnliches zeigt sich in Bezug auf den Vitamin B₆- und Vitamin B₁₂-Status, die mittlere Vitaminszufuhr zu Studienbeginn lag mit ca. 2,5 mg Vitamin B₆ und ca. 7 mg Vitamin B₁₂/Tag oberhalb der US-RDA's, sodass auch hier durch Hochdosierung der entsprechenden Vitamine keine Verbesserung der Stoffwechselsituation erzielt wurde, sondern in der Verumgruppe lediglich ein Konzentrationsanstieg erzielt wurde. Die Wirkung von Vitaminen beruht jedoch nicht auf dem Motto „viel hilft viel“ sondern lediglich der Ausgleich von Mangelsituationen führt zur Optimierung von physiologischen Stoffwechselabläufen. Durch zusätzliche Vitamingaben kann die physiologische Wirkung nicht mehr gesteigert („physiologischer“) werden, aber es ist bekannt, dass bestimmten Vitaminen dosisabhängig auch pharmakologische Wirkungen zukommen, dabei stehen die bekannten Wirkungen der

Homocysteinsenkung (durch B-Vitamine) mit den etablierten Medikamenten teilweise in direktem Wettbewerb.

Besonders die protektiven Effekte der Statine decken sich beinahe vollständig mit den Pathomechanismen der Homocysteinerhöhung und vermindern daher bei gleichzeitiger Einnahme den Effekt der Homocysteinsenkung durch B-Vitamine. Es wird deshalb bei intensiver sekundärer Standardtherapie zunehmend schwierig sein, den zusätzlichen Effekt einer weiteren Maßnahme, in diesem Fall von B-Vitaminen, beweisen zu können, auch wenn die Therapie an sich effektiv wäre.

Fast alle bekannten zellpathologischen Effekte einer Homocysteinerhöhung sind im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung darstellbar (näheres s. Handbuch Vitamine, Elsevier Verlag S. 399, 2008). Der Effekt einer Homocysteinsenkung wird durch gleichzeitige Gabe von Statinen und anderen Medikamenten durch die größtenteils gleichartige Wirkung deutlich vermindert. Die Studienteilnehmer der WAFACS-Studie waren sehr gut mit sekundärpräventiven Standardmedikamenten versorgt. Diese mit den Effekten der Homocysteinsenkung direkt konkurrierenden Medikamente sind ein wesentlicher Grund dafür, dass eine theoretisch mögliche Senkung des kardiovaskulären Risikos durch B-Vitamine um ca. 20% in dieser Studie vermutlich völlig unrealistisch war.

Da auch in früheren Studien mit optimaler sekundärpräventiver Medikation (Statine etc.) bei gleichzeitiger Gabe von B-Vitaminen (NORVIT, HOPE-2, VISP) nicht die erwartete Wirkung einer zusätzlichen Risikoreduktion durch B-Vitamine eintrat, konnte auch die Veröffentlichung der WAFACS-Daten nicht überraschen, sondern bestätigte die bereits früher getroffene Feststellung, dass der Effekt durch B-Vitamine in randomisierter Form bei Patienten zusätzlich zu der bereits effektiven und etablierten Therapie kaum untersucht werden kann. Sollten sich die Wirkmechanismen dabei überschneiden, senkt das die Effektivität der einzelnen Komponenten und macht evtl. den Wirksamkeitsnachweis schwer bzw. unmöglich. Dies ist offensichtlich bei den bisher zum Thema durchgeführten Studien (NORVIT, HOPE-2, VISP, WAFACS) weitgehend unberücksichtigt geblieben. Zudem zeichnen sich alle Studien dadurch aus, dass durch Gabe von Multivitaminen die individuelle Versorgungssituation bereits zu Studienbeginn eine Mangelversorgung ausschloss. Dies ist insbesondere in der WAFACS-Studie der Fall, wo Multivitamine (bis zur Höhe der RDA) auch während der Studie eingenommen werden durften. Offensichtlich hat die Aufklärung der Versuchspersonen (vor Studienbeginn) zur präventiven Bedeutung von B-Vitaminen dazu geführt, dass die Einnahmehäufigkeit von Multivitaminen während des Studienverlaufs deutlich anstieg. Dies und die Tatsache, dass der Studienbeginn praktisch mit der

obligatorischen Folsäureanreicherung in den USA zusammenfiel, ist offensichtlich der Grund dafür, dass es auch in der Placebogruppe während des Studienverlaufs zu einem ca. 100%igen Folatanstieg kam (Versuchsbeginn 8,8 ng/ml, vs. Versuchsende 15,4 ng/ml!). Damit kann von einer echten Placebogruppe nicht mehr gesprochen werden, und umso unwahrscheinlicher war es, einen Therapieeffekt in der Verumgruppe finden zu können. Deshalb muss auch an dieser Stelle die Forderung wiederholt werden, dass derartige Interventionsstudien nicht mehr in solchen Ländern durchgeführt werden sollten, die bereits eine obligatorische Anreicherung mit Folsäure praktizieren, zumal negative Studienergebnisse damit vorprogrammiert sind. Die Schlagzeilen, die sich daraus für die Medien ergeben, sind in höchstem Maße irreführend und verunsichern den Verbraucher, indem er bewährte Präventionsstrategien vernachlässigt (Optimierung des Folathaushalts) und damit Gefahr läuft, nicht nur das Risiko für Herz-Kreislaufkrankheiten zu erhöhen sondern auch die Wahrscheinlichkeit für neuropsychiatrische Fehlentwicklungen u.a. steigert.

Die präventive Bedeutung einer optimierten Folatversorgungssituation wird jedoch eindrucksvoll durch die Erfolge der obligatorischen Folsäureanreicherung in den USA und Kanada untermauert. Nachdem zum 1.1.1998 in den USA und Kanada eine generelle Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit Folsäure (150 µg Folsäure auf 100 g Mehl) gesetzlich vorgeschrieben war, wurde nicht nur die Risikoreduktion in Bezug auf Neuralrohrdefekte untersucht, sondern weitere Veränderungen im Auftreten bestimmter Erkrankungen erfasst. Dazu liegt eine erste Auswertung in Bezug auf die Veränderungen der Schlaganfallhäufigkeit in den USA und Kanada vor (Yang et al. 2006). Bei dieser quasi experimentellen Interventionsstudie (bei der natürlich keine Placebogruppe mitgeführt werden konnte) ist die hohe Teilnehmerzahl von ca. 200 000 000 Menschen (Gesamtbevölkerung in USA und Kanada) ein starker Garant für die Validität der Ergebnisse. Dabei wurde der Verlauf der Schlaganfallhäufigkeit über einen mehrjährigen Zeitraum vor Inkrafttreten der Anreicherung (1990–1997) und nach entsprechender Fortifikation über den Zeitraum von 1998–2002 erfasst. Zwar war auch vor der Anreicherung von Grundnahrungsmitteln eine Abnahme der Schlaganfallhäufigkeit zu beobachten, diese beschleunigte sich jedoch signifikant nach Einführung der Fortifikation sowohl in den USA als auch in Kanada. Im Vergleich dazu wurden über den gleichen Zeitraum die Veränderungen in der Schlaganfallhäufigkeit in England und Wales erfasst, wo jedoch keine entsprechende Fortifikation durchgeführt wurde. Hier kann man zwar nicht von einer Placebogruppe sprechen, jedoch ist unter den gegebenen Bedingungen der bestmögliche Vergleich zu einer placebokontrollierten Studie gegeben.

Nach Einführung der Fortifikation veränderte sich zunächst die Häufigkeit von Folsäuremangelzuständen von ca. 20% vor der Anreicherung auf weniger als 1% nach der Anreicherung, ebenfalls sanken die Homocysteinblutspiegel der Bevölkerung im Durchschnitt um ca. 2 $\mu\text{mol/l}$. Die Verminderung der Schlaganfallhäufigkeit betrug in den USA vor der Anreicherung zwischen 1990 und 1997 etwa 0,3%/Jahr und nahm schlagartig auf 2,9% nach der Anreicherung hochsignifikant zu ($p = 0,0005$). Analysen ergaben, dass keine Veränderungen im Muster anderer Risikofaktoren für diese Risikoreduktion verantwortlich waren, sondern dass allein die Folsäureanreicherung (und Homocysteinsenkung) für diesen Effekt verantwortlich waren. Damit ergab sich eine ca. 10fache Beschleunigung in der Abnahme der Schlaganfallhäufigkeit nach der Folsäurefortifikation.

Die Abnahme der Schlaganfallhäufigkeit betrug in Kanada vor der Anreicherung 1%/Jahr und beschleunigte sich nach der Anreicherung ebenfalls hoch signifikant auf 5,4%/Jahr nach der Anreicherung ($p = 0,0001$). Im Gegensatz dazu zeigte die Schlaganfallhäufigkeit in England und Wales (Kontrollgruppe) zwischen 1990 und 2002 zwar auch einen kontinuierlichen Trend auf weniger Fälle, jedoch keinen abrupten Abfall nach 1998 wie in den USA und Kanada beobachtet. Damit gilt die Sinnhaftigkeit einer Folsäuresubstitution und Homocysteinsenkung im Rahmen der Primärprävention von Schlaganfall als erwiesen.

Da Homocystein ein sehr viel stärkerer Risikofaktor für Thrombusbildung als für die Atherosklerose ist, kann dieses die Risikoreduktion für zerebrale Ischämien (mit thromboembolischer Ätiologie) besser erklären als für rein sklerotische Gefäßverschlüsse (z.B. Herzinfarkt). Dennoch wurde auch hier von einer – wenn auch nicht so deutlichen, aber dennoch signifikanten – Risikoreduktion berichtet (Friedman et al. 2004, 2005). Da zur Zeit nur Kurzzeiteffekte (ca. 3 Jahre) einer Anreicherung mit Folsäure ausgewertet wurden, bleibt abzuwarten, wie sich die Fakten nach Langzeitanreicherung darstellen, zumal Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine jahre- oder jahrzehntelange Pathogenese haben und dementsprechend Langzeiteffekte vermutlich noch deutlicher ausfallen, als dies Kurzzeiteffekte zeigen.

Die vorliegenden Daten rechtfertigen es, im Rahmen der Primärprävention nicht nur zur Vorbeugung von Fehlbildungen und Schwangerschaftskomplikationen, sondern auch zur Verhütung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Verbesserung des Folatstatus in der Bevölkerung anzustreben. Auch in Bezug auf die Mentalfunktionen wurde kürzlich das Ergebnis einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie publiziert, bei der es nach 3-jähriger Folsäuregabe zu einer signifikanten Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit kam (Durga et al. 2007). Dabei wurden 818 Teilnehmer (Männer und

Frauen zwischen 50 und 70 Jahren) täglich entweder (800 µg Folsäure oder Placebo) verabreicht. Bei Studienende war nicht nur die Gedächtnisleistung, sondern auch die Denkgeschwindigkeit und die sensomotorische Geschwindigkeit signifikant verbessert. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit aktuellen Befunden aus den USA, wo man nach Einführung der Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln eine deutliche Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit bei den Menschen beobachtete, die hohe Folatspiegel aufwiesen (und frei von Vitamin-B₁₂-Mangel waren) (Morris et al. 2007). Ob die Effekte allein auf die Folsäuregabe oder auf die ebenfalls eingetretene Senkung des Homocysteinspiegels beruht, kann zur Zeit nicht abschließend beantwortet werden. Vieles spricht jedoch für eine kausale Beteiligung des Homocysteins, wenn man den Rückgang der Schlaganfallhäufigkeit in den USA nach Anreicherung von Grundnahrungsmitteln mit einbezieht.

Facit

Der Bedeutung der B-Vitamine zur Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen und neuropsychiatrischen Fehlleistungen sollte auch weiterhin eine hohe Priorität bei der Aufklärung der Bevölkerung eingeräumt werden.

Ergebnisse aus Interventionsstudien im Rahmen der Sekundärprävention von KHK mit parallelem Einsatz von Therapeutika, die mit den Effekten einer Homocysteinsenkung im Wettbewerb stehen, sind zur Klärung der Sinnhaftigkeit einer B-Vitaminsupplementierung nicht geeignet. Dies trifft insbesondere für solche Studien zu, die in Ländern mit gleichzeitig obligatorischer Folsäureanreicherung durchgeführt werden.

Eine abschließende Klärung der noch offenen Fragen muss durch großangelegte randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudien erfolgen. Bis derartige Studien mit der höchsten Evidenzstufe vorliegen, sollten präventivmedizinische Strategien (Anreicherung, Aufklärung etc.) verfolgt werden, die dazu führen Mangelsituationen zu beseitigen (speziell Folat und vielfach auch Vitamin B₁₂ bei älteren Menschen) und die entsprechende Stoffwechselsituation zu optimieren. Dazu bedarf es jedoch keiner Hochdosierung, sondern hier sind nutritive Dosierungen ausreichend, um die physiologischen Abläufe zu garantieren.