

Wie ist der derzeitige Stellenwert der Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK)?

Dagmar Lühmann, Susanne Schramm, Heiner Raspe

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Wie ist der derzeitige Stellenwert der
Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die
koronare Herzkrankheit (KHK)?**

Dagmar Lühmann, Susanne Schramm, Heiner Raspe

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

DAHTA@DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 525

Telefax: 0221 / 4724 - 340

E-Mail: dahta@dimdi.de

Internet: www.dimdi.de

Schriftenreihe *Health Technology Assessment*, Bd. 61

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse	V
1.1 Tabellenverzeichnis	V
1.2 Abbildungsverzeichnis	V
1.3 Abkürzungsverzeichnis	V
1.4 Glossar	VIII
2 Zusammenfassung	1
3 Abstract (Zusammenfassung englisch)	3
4 Kurzfassung	5
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	5
4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	5
4.3 Forschungsfragen	6
4.3.1 Wissenschaftliche Fragestellungen	6
4.3.2 Gesundheitspolitische Fragestellung	6
4.4 Methodik	6
4.4.1 Medizinische Bewertung	6
4.4.2 Ökonomische Bewertung	7
4.4.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte	7
4.5 Ergebnisse	7
4.5.1 Medizinische Bewertung	7
4.5.2 Ökonomische Bewertung	8
4.5.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte	8
4.6 Diskussion	9
4.6.1 Medizinische Bewertung	9
4.6.2 Ökonomische Bewertung	9
4.6.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte	10
4.7 Schlussfolgerungen	10
5 Executive summary	11
5.1 Health political background	11
5.2 Scientific background	11
5.3 Research questions	12
5.3.1 Scientific question	12
5.3.2 Policy question	12
5.4 Methods	12
5.4.1 Medical assessment	12
5.4.2 Economical assessment	13
5.4.3 Ethical, social and legal implications	13
5.5 Results	13
5.5.1 Medical assessment	13
5.5.2 Economical assessment	14
5.5.3 Ethical, social and legal implications	14
5.6 Discussion	14
5.6.1 Medical assessment	14
5.6.2 Economical assessment	15
5.6.3 Ethical, social and legal implications	15
5.7 Conclusions / Recommendations	15
6 Hauptdokument	17
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	17
6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund	17
6.2.1 Beschreibung der Zielkondition	17
6.2.2 Beschreibung der Technologie	23
6.3 Forschungsfragen	25

6.3.1	Wissenschaftliche Fragestellungen.....	25
6.3.2	Gesundheitspolitische Fragestellungen	26
6.4	Methodik.....	26
6.4.1	Medizinische Bewertung	26
6.4.1.1	Literatursuche.....	31
6.4.1.2	Methodische Literaturbewertung	33
6.4.1.3	Informationssynthese.....	33
6.4.2	Ökonomische Bewertung.....	28
6.4.2.1	Literatursuche.....	33
6.4.2.2	Methodische Literaturbewertung	33
6.4.2.3	Informationssynthese.....	33
6.4.3	Ethische / soziale / juristische Aspekte	29
6.4.3.1	Literatursuche.....	34
6.4.3.2	Methodische Literaturbewertung	34
6.4.3.3	Informationssynthese.....	34
6.5	Ergebnisse.....	29
6.5.1	Medizinische Bewertung	30
6.5.1.1	Elektronische Literaturrecherche	35
6.5.1.2	Literaturauswertung zur Risikofragestellung.....	36
6.5.1.3	Literaturauswertung zur Therapiefragestellung	46
6.5.2	Ökonomische Bewertung.....	46
6.5.2.1	Elektronische Literaturrecherche	51
6.5.2.2	Literaturauswertung.....	51
6.5.3	Ethische / soziale / juristische Aspekte	46
6.5.3.1	Elektronische Literaturrecherche	51
6.5.3.2	Literaturauswertung.....	52
6.6	Diskussion	47
6.6.1	Medizinische Bewertung	47
6.6.1.1	Allgemeine Diskussion.....	52
6.6.1.2	Risikofragestellung	53
6.6.1.3	Therapiefragestellung.....	56
6.6.2	Ökonomische Bewertung.....	55
6.6.3	Ethische, sozial und rechtliche Implikationen.....	55
6.7	Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion.....	55
6.8	Schlussfolgerungen	57
7	Literaturverzeichnis	58
8	Anhang	65
8.1	Dokumentation der Literaturrecherche	65
8.1.1	Datenbanken.....	65
8.1.2	Primäre Suchstrategien	66
8.1.3	Suchstrategien der Nachrecherche.....	73
8.2	Checklisten zur Bewertung der methodischen Studienqualität	75
8.3	Extraktionstabellen	78
8.4	Ausgeschlossene Studien	104

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK (nach Wilson und Culleton ¹⁰⁷)	20
Tabelle 2:	Algorithmen zur KHK-Risikobestimmung, nach v. Eckardtstein et al. ¹⁰⁰	21
Tabelle 3:	Pathophysiologische Mechanismen zur atherogenen Wirkung von Hcy (nach Kaul et al. ⁴⁶)	23
Tabelle 4:	Systematische Übersichtsarbeiten zum Stellenwert des Hcy als Risikofaktor für eine KHK	32
Tabelle 5:	Verteilung von Primärstudien auf die systematischen Übersichtsarbeiten	35
Tabelle 6:	Ergebnisse der den Reviews zugrundeliegenden prospektiven Kohortenstudien	37
Tabelle 7:	Ergebnisse der den Reviews zugrundeliegenden eingebetteten Fall-Kontrollstudien	38
Tabelle 8:	Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien.....	40
Tabelle 9:	Ergebnisse eingebetteter Fall-Kontrollstudien.....	40
Tabelle 10:	Systematische Reviews zur Therapiefragestellung.....	41
Tabelle 11:	Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al. ⁹ – Kardiovaskuläre Vorerkrankungen ..	43
Tabelle 12:	Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al. ⁹ – Dialysepatienten	45
Tabelle 13:	Gepoolte Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al. ⁹	45
Tabelle 14:	Ergebnisse der Subgruppenanalysen, Metaanalyse von Bazzano et al. ⁹	45
Tabelle 15:	Systematische Reviews zur Risikofragestellung	78
Tabelle 16:	In Reviews eingeschlossene prospektive Kohortenstudien, Studiendetails	88
Tabelle 17:	In Reviews eingeschlossene eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails	90
Tabelle 18:	Einzelstudien zur Risikofragestellung, Kohortenstudien, Studiendetails.....	94
Tabelle 19:	Einzelstudien zur Risikofragestellung, eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails .	96
Tabelle 20:	Systematische Reviews zur Therapiefragestellung.....	97
Tabelle 21:	Primärstudien, Therapie, Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen	97
Tabelle 22:	Primärstudien, Therapie, dialysepflichtige Patienten	101
Tabelle 23:	Aktuelle Therapiestudienpublikationen.....	103

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus der Literaturselektion.....	30
--------------	---	----

1.3 Abkürzungsverzeichnis

3rd JTF	Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AFCAPS / TexCAPS	Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (Studie)
AHB	Anschlussheilbehandlung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities (Studie)
ASFAST	Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (Studie)
ATP 3	Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Program
AU	Arbeitsunfähigkeit
BfA	Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (Deutsche Rentenversicherung Bund)
Bias	Systematischer Fehler
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

BUPA	British United Provident Association Study (Studie)
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAD	Coronary Artery Disease
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CHF	Congestive Heart Failure
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Confidence Interval
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DACH-Liga	Deutsch-Österreichisch-Schweizerische-Liga Homocystein e. V.
DAHTA@DIMDI	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESRD	End Stage Renal Disease
FACIT	Folic Acid and Carotid Intima-Media Thickness (Studie)
FAVORIT	Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Cholesterol and Homocysteine (Studie)
FEV1	Forced Expiratory Volume, dt.: Einsekundenausatemkapazität
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOES	Goes Extention (Studie)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GSWG-TAHC	German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care
Hcy	Homozystein
HDL	High Density Lipoprotein
Hkt.	Hämatokrit
HMG-CoA	Hydroxamethylglutaryl-CoA
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation (Studie)
HOST	Homocysteinemia In Kidney And End Stage Renal Disease (Studie)
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
HR	Hazard Ratio
HRR	Hospitalisation Rate Ratio (Hazard Ratio für Krankenhausaufnahmen)
HSC	Homocysteine Studies Collaboration
HSV	Herpes Simplex Virus
HTA	Health Technology Assessment
ICD-9	International Classification of Diseases, 9th edition
IG	Interventionsgruppe
IGe-Leistung	Individuelle Gesundheitsleistung
iNOS	Inductible Nitric Oxide Synthase
IL	Interleukin
ITF / IAS	International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Diseases / International Atherosclerosis Society
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KIHD	Kuopio Ischemic Heart Disease (Studie)
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Acute Cardiac Event
MCP-1	Monocyte chemoattractant Protein-1
mg / d	mg / Tag
MeSH	Medical Subheading
MONICA	Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease (Studie)

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial (Studie)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
MW	Mittelwert
N	Stichprobenumfang, Anzahl der Probanden
NHS	National Health Service
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
NO	Stickoxid
NORVIT	Norwegian Vitamin Trial (Studie)
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PET	Positronenemissionstomographie
PROCAM	Prospektive Cardiovascular Münster
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (dt. Standardabweichung)
SEARCH	Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (Studie)
SHS	Swiss-Heart-Study (Schweizer Herzstudie)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SU.FOL.OM3	Supplementation with Folate, Vitamin B 6 and B 12 AND / OR Omega-3 Fatty Acids on the Prevention of Recurrent Ischaemic Events in Subjects with Atherosclerosis in the Coronary or Cerebral Arteries (Studie)
SWISS-HEART	Schweizer Herzstudie
tHcy	Gesamthomozystein (total homocysteine)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor Necrosis Factor, dt.: Tumornekrosefaktor
VDR	Verband Deutscher Rentenversicherungsträger
VISP	Vitamin Intervention for Stroke Prevention (Studie)
VITATOPS	Vitamins to Prevent Stroke (Studie)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VIP	Västerbotten Intervention Project
WACS	Women´s Antioxidant Cardiovascular Study (Studie)
WAFACS	Women´s Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular (Studie)
Z. n.	Zustand nach

1.4 Glossar

Abstract	Kurzfassung
Assessment	Bewertung
„Baseline“-Charakteristika	Merkmale einer Studienpopulation zu Studienbeginn.
Bias (systematischer Fehler)	Bias beschreibt die Tendenz von Studienergebnissen, systematisch von den „wahren“ Ergebnissen abzuweichen. Bias führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung einer Maßnahme oder Exposition.
Compliance	Einhaltung, Beteiligung; in Studien: Anteil Patienten, die sich protokollgemäß verhalten.
Confounding	Verzerrung von Studienergebnissen durch (unbekannte) Störgrößen
„Cross Over“-Design	In „Cross Over“-Studien wird die Wirksamkeit zweier Behandlungsformen verglichen, indem diese zeitlich versetzt den gleichen Probanden verabreicht werden.
Dropouts	Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vorzeitig beenden.
Evidenz („evidence“)	Der Begriff Evidenz im Kontext der „Evidenzbasierten Medizin“ leitet sich vom englischen Wort „evidence“ = Nach-, Beweis ab und bezieht sich auf die Informationen aus klinischen Studien, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen.
Fall-Kontrollstudie	Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der eine Gruppe von Personen mit einer Zielerkrankung („Fälle“) und eine Gruppe von Personen ohne die Erkrankung („Kontrollen“) auf das Vorhandensein von Expositionsfaktoren verglichen werden.
„Follow Up“ Handsuche	Nachbeobachtungszeit Systematische, manuelle Literaturrecherche z. B. in Kongressbänden und Zeitschriften.
Hazard Ratio (HR)	In Studien: Quotient aus den Raten unerwünschter Ereignisse in einer exponierten und einer nicht-exponierten Gruppe
Heterogenität / Homogenität	In systematischen Reviews oder Metaanalysen bezeichnet Homogenität bzw. Heterogenität, inwieweit die in den eingeschlossenen Studien gefundenen Effekte ähnlich (homogen) bzw. verschieden (heterogen) sind. Als Ursachen für Heterogenität kommen Unterschiede in den Patientencharakteristika, Intervention oder Endpunkte zwischen den Studien infrage.
Interventionsgruppe (IG)	Der Anteil an der Studienpopulation in einer kontrollierten Interventionsstudie, der die zu untersuchende Intervention erhält.
Inzidenz	Neu aufgetretene Krankheitsfälle (oder –ereignisse) in einem bestimmten Zeitraum, in einer definierten Population.
(Prospektive) Kohortenstudie	Prospektiv: vorausblickend; weitsichtig. Eine definierte Patientengruppe (Kohorte) wird über einen bestimmten Zeitraum beobachtet, um zu untersuchen, wie viele Personen eine definierte Zielgröße (z. B. Erkrankung) entwickeln.
Kontrollgruppe	Anteil an der Studienpopulation in einer kontrollierten Interventionsstudie, der die zu untersuchende Behandlung / Intervention nicht erhält.
Konfidenzintervall (KI)	Bereich, in dem der „wahre“ Wert einer Messung (Effektgröße) mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann (üblicherweise 95 % = 95 %-Konfidenzintervall). Schließt ein Konfidenzintervall den Indifferenzwert ein (1 bei Quotienten wie relatives Risiko, Odds-Ratio bzw. 0 bei Differenzen) so zeigt dies an, dass der gemessene Parameter sich zwischen den zu vergleichenden Gruppen nicht unterscheidet.
Metaanalyse	Die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse aus verschiedenen, vergleichbaren Studien zu einer identischen Fragestellung.
Odds-Ratio (OR, Chancenverhältnis)	Effektmaß für dichotome Daten. Bezeichnet das Verhältnis (Ratio) der Chancen (Odds), dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu den Chancen (Odds), dass das Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt.

Fortsetzung: Glossar

Outcomes	Ergebnis, Endzustand, Zielgröße: Übergeordneter Begriff für die Auswirkungen von therapeutischen oder präventiven Maßnahmen und anderen Expositionen.
Perzentile	Hundertstelwert
Placebo	In einer pragmatischen Definition eine meistens zu Studienzwecken eingesetzte Scheinintervention.
Poolen	Metaanalytische Zusammenfassung von Studienergebnissen
Prädiktoren	Zustände, Merkmale oder Ereignisse, deren Vorhandensein oder Ausprägung die Vorhersage erlauben, dass ein bestimmter Zustand oder ein bestimmtes Zielereignis eintreten wird.
Prävalenz	Anteil von Personen mit einer Erkrankung in einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt.
Primärliteratur	Publikationen, in denen Wissenschaftler ihre eigenen bzw. die Ergebnisse ihrer Forschungsgruppe (Primärforschung) veröffentlichen.
Primärstudie	Studie auf der Grundlage von Originalpatientendaten.
Quartile	25 % Perzentile
Querschnittsstudie	Deskriptive epidemiologische Studie, bei der die interessierenden Expositionsfaktoren und Zielgrößen zum gleichen Zeitpunkt erfasst werden.
Quintile	20 % Perzentile
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Eine experimentelle Studie, bei der die Patienten nach einem Zufallsverfahren auf die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe verteilt (Randomisierung) und auf das Auftreten der festgelegten Endpunkte in den einzelnen Gruppen nachbeobachtet werden.
Randomisierung	Verfahren, das eine zufällige Verteilung der Patienten auf eine Therapie- und eine Kontrollgruppe bewirkt (s. auch randomisierte kontrollierte Studie).
Relatives Risiko (RR)	Effektmaß für dichotome Variablen. Das relative Risiko in einer Therapiestudie bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe.
Review	Literaturübersicht
Risikofaktor	Einflussgröße, die das Risiko einer Erkrankung zu erleiden erhöht. Risikofaktoren sind kausal an der Entstehung / Entwicklung der Erkrankung beteiligt.
Score	Punktwert, der aus der Erfassung einer Anzahl von Einzelinformationen in einem definierten Erfassungssystem nach einem festgelegten Algorithmus gebildet wird.
Sensitivitätsanalyse	Analyseverfahren, das feststellt, wie stabil sich eine Modellrechnung oder eine Metaanalyse gegenüber Schwankungen der Eingangsparameter oder Veränderungen in der Berechnungsmethodik verhält.
Stichprobe	Teilmenge der Gesamtpopulation, über die mit einer Studie eine Aussage gemacht werden soll.
Studiendesign	Struktur einer problemgeleiteten, systematischen Beobachtung zur Beantwortung einer spezifischen Fragestellung (Studie).
Systematisches Review	Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Metaanalyse) zusammengefasst werden.
Validität	Ausmaß, in dem ein Studienergebnis die Wirklichkeit widerspiegelt und frei von systematischen Fehlern (Bias) ist.

2 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Dem zytotoxisch wirkenden Homozystein (Hcy) wird die Rolle als kausaler Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zugesprochen. Ergebnisse aus multiplen Fall-Kontrollstudien belegen, dass zwischen hohen Hcy-Plasmakonzentrationen und dem Bestehen einer KHK eine starke und von den klassischen Risikofaktoren weitgehend unabhängige Assoziation besteht. Weiterhin zeigen Ergebnisse aus Interventionsstudien, dass sich erhöhte Hcy-Plasmakonzentrationen durch die Gabe von Folsäure (+ B-Vitaminen) effektiv senken lassen. Kann der Nachweis erbracht werden, dass es sich bei Hcy um einen kausalen Risikofaktor und gleichzeitig bedeutsamen Prädiktor für die KHK handelt und dass eine therapeutische Senkung erhöhter Hcy-Spiegel das kardiale Erkrankungsrisiko mindert, liegt die Konzeption einer entsprechenden Früherkennungsstrategie zur Prävention der KHK nahe. Derzeit wird die Bestimmung der Hcy-Plasmakonzentration zur Vorsorge als individuelle Gesundheitsleistung angeboten.

Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende „Health Technology Assessment“ (HTA) -Bericht vier Fragestellungen beantworten:

1. Hat die Hcy-Plasmakonzentration einen starken, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Prädiktorstatus hinsichtlich des Risikos, eine manifeste KHK zu entwickeln?
2. Bewirkt die therapeutische Senkung eines erhöhten Hcy-Plasmaspiegels gleichzeitig die Minderung des KHK-Risikos?
3. Wie ist das Kostennutzenverhältnis einer Hcy-Bestimmung zu beurteilen?
4. Gibt es moralische, soziale oder rechtliche Aspekte, die bei der Implementation einer Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zu erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

Methoden

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung werden prospektive Studien und Metaanalysen gesucht, in denen an Personen ohne koronare Vorerkrankungen bzw. an Bevölkerungsstichproben der Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmaspiegeln und dem späteren Auftreten von KHK untersucht wurde. Zur Beantwortung der zweiten Fragestellung werden randomisierte kontrollierte Therapiestudien (und Übersichten) herangezogen, in denen die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Senkung des Hcy-Spiegels auf das Risiko kardialer Ereignisse untersucht wird. Für die dritte Fragestellung werden alle verfügbaren gesundheitsökonomischen Evaluationen der Hcy-Bestimmung analysiert. Zur Beantwortung der vierten Fragestellung werden Arbeiten herangezogen, in denen moralische, soziale oder juristische Implikationen einer Hcy-Bestimmung im Kontext der KHK-Prävention diskutiert werden. Die methodische Qualität aller identifizierten Materialien wird systematisch mithilfe von Checklisten geprüft.

Ergebnisse

Zur Risikofragestellung werden insgesamt elf systematische Übersichten und 33 Einzelstudien (prospektive Kohortenstudien und eingebettete Fall-Kontrollstudien) ausgewertet. Die Ergebnisse der Studien sind mit qualitativen Methoden kaum direkt vergleichbar. Heterogenitäten bestehen hinsichtlich der eingeschlossenen Studienpopulationen, der Technik der Hcy-Messung, der Angabe, auf welche Hcy-Erhöhung sich die Risikoangaben beziehen, der verwendeten Zielgrößen sowie der Angabe und Berücksichtigung von Störgrößen (Confounder) – in der Regel klassische KHK-Risikofaktoren, aber auch Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsergänzungsmittel.

Angesichts dieser multiplen Heterogenitäten liefert eine Metaanalyse auf Individualdatenniveau die validesten Ergebnisse, da nur hier die Möglichkeit besteht, konsistent alle relevanten Störgrößen zu berücksichtigen. Nach den Ergebnissen einer solchen Auswertung hat der Hcy-Messwert im Blut gesunder Personen allenfalls einen geringfügigen Prädiktorstatus für die Entwicklung einer KHK. Seine Bedeutung für die Risikoabschätzung tritt weit in den Hintergrund hinter den Stellenwert der klassischen Risikofaktoren. In allen gesichteten Studien, die Populationen ohne Personen mit koronaren Vorerkrankungen einschließen, kann kein Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmaspiegel und dem Auftreten von späteren kardialen Ereignissen nachgewiesen werden.

Zur Therapiefragestellung werden eine systematische Übersicht und elf Einzelstudien (alles randomisierte kontrollierte Studien, davon zehn im Review berichtet) ausgewertet. Alle Studien schließen Hochrisikopopulationen für die Entwicklung (weiterer) kardiovaskulärer Ereignisse ein. Die Studien weisen ebenfalls erhebliche klinische Heterogenitäten hinsichtlich der eingeschlossenen Studienpopulationen, der mittleren Plasma-Hcy-Konzentration zu Studienbeginn, der verwendeten Zielgrößen und der Studiendauer auf. Bis auf eine Ausnahme, kann keine Studie eine Minderung des Risikos für kardiale Ereignisse durch eine Behandlung mit Folsäure und B-Vitaminen nachweisen. Dieser Befund gilt auch für Analysen von prädefinierten Subgruppen mit initial besonders hohen Hcy-Werten.

Zur gesundheitsökonomischen Fragestellung sind lediglich drei Arbeiten verfügbar, deren Grundannahme für das ökonomische Modell (Hcy-Senkung geht mit Minderung des kardialen Risikos einher) durch die Ergebnisse der oben genannten Interventionsstudien widerlegt werden.

Ethische, soziale oder juristische Probleme im Zusammenhang mit einer Hcy-Bestimmung als Vorsorgeleistung werden in der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht diskutiert.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Der derzeit verfügbare wissenschaftliche Kenntnisstand spricht eher gegen die Rolle des Hcy als kausalen Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Legt man die Kausalitätskriterien nach Bradford-Hill zugrunde, sind zumindest die Forderungen nach dem eindeutigen Nachweis der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielereignis; die Forderung des Nachweises eines starken und konsistenten Zusammenhangs und die Forderung der Reversibilität nicht erfüllt. Damit könnte den Hcy-Werten allenfalls die Rolle eines Risikoindikators zukommen.

Für den Bereich der KHK-Prävention (asymptomatische Personen) sprechen die derzeit verfügbaren Studienergebnisse dagegen, dass die Kenntnis der Hcy-Werte einen relevanten Erkenntnisgewinn liefert, der über den Erkenntnisgewinn durch die Bestimmung der klassischen Risikofaktoren hinausgeht. Ein unmittelbarer medizinischer Nutzen einer Hcy-Bestimmung ist für diesen Indikationsbereich derzeit nicht erkennbar. Damit lässt sich auch keine Kostennutzenabschätzung anstellen.

Forschungsbedarf wird in mehreren Richtungen erkennbar:

Auf der Seite der Grundlagenforschung: Klärung des in Querschnittsuntersuchungen und Fall-Kontrollstudien beobachteten Zusammenhangs zwischen erhöhten Hcy-Werten im Plasma und dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen – ist eine dritte Größe (Confounder) mit beiden Parametern assoziiert?

Auf der Seite der epidemiologischen Forschung: Wie ist der Stellenwert von erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln im Kontext der klassischen Risikofaktoren als Risiko- bzw. Prognoseindikator bei Patienten mit bestehender KHK zu beurteilen?

3 Abstract (Zusammenfassung englisch)

Background and objective

There is an ongoing debate on the role of the cytotoxic aminoacid homocysteine as a causal risk factor for the development of coronary heart disease. Results from multiple case-control-studies demonstrate, that there is a strong association between high plasma levels of homocysteine and prevalent coronary heart disease, independent of other classic risk factors. Furthermore, results from interventional studies point out that elevated plasma levels of homocysteine may effectively be lowered by the intake of folic acid and B vitamins. In order to use this information for the construction of a new preventive strategy against coronary heart disease, more information is needed: first, whether homocysteine actually is a causal risk factor with relevant predictive properties and, second, whether by lowering elevated homocysteine plasma concentrations cardiac morbidity can be reduced. Currently in Germany the determination of homocysteine plasma levels is reimbursed for by statutory health insurance in patients with manifest coronary heart disease and in patients at high risk for coronary heart disease but not for screening purposes in asymptomatic low risk populations.

Against this background the following assessment sets out to answer four questions:

1. Is an elevated homocysteine plasma concentration a strong, consistent and independent (of other classic risk factors) predictor for coronary heart disease?
2. Does a therapeutic lowering of elevated homocysteine plasma levels reduce the risk of developing coronary events?
3. What is the cost-effectiveness relationship of homocysteine testing for preventive purposes?
4. Are there morally, socially or legally relevant aspects that should be considered when implementing a preventive strategy as outlined above?

Methods

In order to answer the first question, a systematic overview of prospective studies and metaanalyses of prospective studies is undertaken. Studies are included that analyse the association of homocysteine plasma levels with future cardiac events in probands without pre-existing coronary heart disease or in population-based samples. To answer the second question, a systematic overview of the literature is prepared, including randomised controlled trials and systematic reviews of randomised controlled trials that determine the effectiveness of homocysteine lowering therapy for the prevention of cardiac events. To answer the third question, economic evaluations of homocysteine testing for preventive purposes are analysed. Methodological quality of all materials is assessed by widely accepted instruments, evidence was summarized qualitatively.

Results

For the first question eleven systematic reviews and 33 single studies (prospective cohort studies and nested case control studies) are available. Among the studies there is profound heterogeneity concerning study populations, classification of exposure (homocysteine measurements, units to express "elevation"), outcome definition and measurement, as well as controlling for confounding (qualitatively and quantitatively). Taking these heterogeneities into consideration, metaanalysis of single patient data with controlling for multiple confounders seems to be the only adequate method of summarizing the results of single studies. The only available analysis of this type shows, that in otherwise healthy people homocysteine plasma levels are only a very weak predictor of future cardiac events. The predictive value of the classical risk factors is much stronger. Among the studies that actively exclude patients with pre-existing coronary heart disease, there are no reports of an association between elevated homocysteine plasma levels and future cardiac events.

Eleven randomized controlled trials (ten of them reported in one systematic review) are analysed in order to answer the second question. All trials include high risk populations for the development of (further) cardiac events. These studies also present with marked clinical heterogeneity: primarily concerning the average homocysteine plasma levels at baseline, type and mode of outcome measurement and as study duration. Except for one, none of the trials shows a risk reduction for cardiac events by lowering homocysteine plasma levels with folate or B vitamins. These results also hold for predefined subgroups with markedly elevated homocysteine plasma levels.

In order to answer the third questions, three economic evaluations (modelling studies) of homocysteine testing are available. All economic models are based on the assumption that lowering

homocysteine plasma levels results in risk reduction for cardiac events. Since this assumption is falsified by the results of the interventional studies cited above, there is no evidence left to answer the third question.

Morally, socially or legally relevant aspects of homocysteine assessment are currently not being discussed in the scientific literature.

Discussion and conclusion

Many currently available pieces of evidence contradict a causal role of homocysteine in the pathogenesis of coronary heart disease. Arguing with the Bradford-Hill criteria at least the criterion of time-sequence (that exposure has to happen before the outcome is measured), the criterion of a strong and consistent association and the criterion of reversibility are not fulfilled. Therefore, homocysteine may, if at all, play a role as a risk indicator but not as risk factor.

Furthermore, currently available evidence does not imply that for the prevention of coronary heart disease, knowledge of homocysteine plasma levels provides any information that supersedes the information gathered from the examination of classical risk factors. So, currently for the indication of prevention, there is no evidence that homocysteine testing provides any benefit. Against this background there is also no basis for cost-effectiveness calculations.

Further basic research should clarify the discrepant results of case control studies and prospective studies. Maybe there is a third parameter (confounder) associated with homocysteine metabolism as well with coronary heart disease. Further epidemiological research could elucidate the role of elevated homocysteine plasma levels as a risk indicator or prognostic indicator in patients with pre-existing coronary heart disease taking into consideration the classical risk factors.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Aus der Beobachtung, dass zwischen erhöhten Hcy-Blutspiegeln (Homocystein = Hcy) und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen ein Zusammenhang besteht und der Tatsache, dass die kombinierte Gabe von Folsäure mit den Vitaminen B 6 und B 12 in der Regel zu einer schnellen und nebenwirkungsfreien Senkung der Hcy-Werte führt, lässt die Strategie Hcy-Screening und, in Abhängigkeit von den ermittelten Werten, Folsäurebehandlung als attraktive Präventionsstrategie für kardiovaskuläre Erkrankungen erscheinen. Eine solche Strategie wird auch von einigen professionellen Interessenverbänden propagiert und an Patienten und Ärzte herangetragen. Derzeit werden die Kosten für eine Hcy-Bestimmung als Vorsorgeleistung nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Zielkondition, zu deren Prävention die zu bewertende Intervention beitragen soll, ist die koronare Herzkrankheit (KHK) mit ihren Folgen. Bei der KHK handelt es sich um eine Manifestationsform der Arteriosklerose, die mit der Verengung der Herzkranzgefäße (Koronararterien) einhergeht. Symptome und Folgen entstehen durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel. Die KHK gehört in den westlichen Industrienationen zu den großen Volkskrankheiten. In der Todesursachenstatistik nehmen die Folgen der KHK, die chronisch ischämische Herzkrankheit mit 10,9 % und der Herzinfarkt mit 7,5 % unter den Einzeldiagnosen die Spitzenplätze ein. Damit ist jeder fünfte Todesfall durch eine verursacht.

Die Kausal- und Formalpathogenese der Arteriosklerose und damit der KHK sind bis zum heutigen Tag nicht geklärt, es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Vielzahl von unterschiedlichen Einflussfaktoren und ihr Zusammenwirken das Risiko eine Arteriosklerose bzw. eine KHK zu entwickeln, beeinflussen. Zu den klassischen Risikofaktoren, die eine starke, unabhängige, dosisabhängige und biologisch plausible Assoziation mit der KHK aufweisen und die durch therapeutische Maßnahmen beeinflussbar sind, gehören: Rauchen, körperliche Inaktivität, Fehlernährung (Übergewicht, ungünstige Lipidprofile) und Bluthochdruck. Wenigstens 75 % aller neu aufgetretenen Fälle von KHK lassen sich über diese Risikofaktoren erklären. Charakteristisch für ihre Rolle bei der Entstehung der KHK ist, dass der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren eher schwach ist. Erst das Zusammenwirken bzw. das gemeinsame Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bewirken kumulativ klinisch relevante Veränderungen des absoluten Risikos eines Individuums. Dieses lässt sich in Kenntnis der Risikofaktoren anhand von validierten Algorithmen bestimmen (z. B. PROCAM-Score).

Aufgrund des jahrelangen (asymptomatischen) Vorlaufs und der bekannten Rolle sowie kausalen Beeinflussbarkeit ursächlicher Risikofaktoren bieten sich sowohl aus der individuellen als auch bevölkerungsbezogenen Perspektive Präventionsmaßnahmen als attraktive Möglichkeit an, die durch die KHK verursachte Krankheitslast zu senken.

Die Risikofaktoren spielen dabei eine zentrale Rolle: Informationen zur Rolle von Risikofaktoren im Rahmen der KHK-Entstehung, Instruktion und Motivation zu deren Beseitigung sind obligate Bestandteile aller Präventionsprogramme. Weiterhin werden Risikofaktoren zur Erkennung gefährdeter Individuen und als Ansatzpunkt für Interventionen genutzt.

Neben den klassischen Risikofaktoren wird für eine Reihe von unterschiedlichen Messgrößen noch kontrovers diskutiert, ob ihnen ein Risikofaktor- (= assoziiert mit dem Auftreten und kausal an der Entstehung der Zielerkrankung beteiligt) oder ein Risikoindikatorstatus (= assoziiert mit dem Auftreten der Zielerkrankung, aber nicht kausal an ihrer Entstehung beteiligt) oder keines von beiden zukommt. Insbesondere ist fraglich, welchen Stellenwert sie bei der Bestimmung des kardialen Risikos eines Individuums einnehmen.

Zu diesen Faktoren gehört auch das Hcy. Hcy ist eine zytotoxisch wirkende, schwefelhaltige Aminosäure, die bei der Demethylierung der essenziellen Aminosäure Methionin entsteht. Der Abbau oder die Remethylierung erfordern die Anwesenheit von Folsäure, Vitamin B 6 und Vitamin B 12. Vor allem das zytotoxische Potenzial führte zur Entwicklung einer Reihe von biologisch plausiblen Erklärungsmodellen, die eine kausale Rolle des Hcy bei der Entstehung der Arteriosklerose vermuten lassen.

Ein Zusammenhang von erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln und einer KHK wurde erstmals 1976 beschrieben und in der Zwischenzeit durch eine Vielzahl von epidemiologischen Studien bestätigt. Ebenso wurde nachgewiesen, dass durch die Verabreichung von Folsäure- und Vitamin-B-Präparaten ein hoher Hcy-Plasmaspiegel gesenkt werden kann. Es wird daher kontrovers diskutiert, ob ein erhöhter Hcy-Spiegel ein kausaler Risikofaktor bei der Entstehung der KHK ist und ob seine therapeutische Senkung das kardiale Risiko mindern kann.

Für diesen Nachweis sind zwei Arten von Evidenz erforderlich: Der starke, konsistente und von anderen Risikofaktoren unabhängige Zusammenhang zwischen Hcy-Werten und KHK muss in prospektiven Untersuchungen nachgewiesen werden. In diesen Untersuchungen erfolgt die Bestimmung der Exposition, d. h. die Hcy-Messung, zeitlich vor dem Eintritt der Zielerkrankung (KHK), um auf einen ursächlichen Zusammenhang schließen zu können. Ein weiteres Argument für einen kausalen Zusammenhang liefern Studien, die zeigen können, dass eine Minderung der Exposition, d. h. eine therapeutische Senkung des erhöhten Hcy-Spiegels, eine Minderung des kardialen Risikos bewirkt. Solche Ergebnisse sind randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (RCT) zu entnehmen.

4.3 Forschungsfragen

4.3.1 Wissenschaftliche Fragestellungen

Zur Klärung des Stellenwerts der Hcy-Bestimmung im Blut als Risikofaktor für die KHK sind vier Fragen zu klären:

1. Gibt es bei Personen ohne koronare Vorerkrankung einen deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen? (Risikofragestellung)
2. Kann über eine Beeinflussung (Senkung) der Hcy-Plasmakonzentrationen das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko gesenkt werden und falls ja, wie ausgeprägt ist diese Risikosenkung? (Therapiefragestellung)

Vor einer Entscheidung für oder gegen die Implementation von Screeningmaßnahmen sollte weiterhin geklärt sein:

3. Wie ist die Kosteneffektivität der Hcy-Bestimmung mit anschließender Behandlung erhöhter Hcy-Plasmaspiegel im Hinblick auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen zu bewerten? (Ökonomische Fragestellung)
4. Gibt es moralische, soziale oder rechtliche Aspekte, die bei der Implementation einer Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zu erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

4.3.2 Gesundheitspolitische Fragestellung

Derzeit gehört die Bestimmung der Hcy-Blutwerte als Vorsorgeuntersuchung zu den sogenannten „Individuellen Gesundheitsleistungen“, d. h. gesetzlich versicherte Personen müssen die anfallenden Kosten selbst tragen. Vor diesem Hintergrund soll der HTA-Bericht klären, welchen Stellenwert die Hcy-Bestimmung bei der Ermittlung des Herzinfarkttrisikos hat, wie ihr medizinischer Nutzen und wie die Kosteneffektivität zu beurteilen sind sowie ob eine Hcy-Bestimmung als Vorsorgeleistung, z. B. oberhalb einer bestimmten Altersgrenze, sinnvollerweise in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen werden sollte.

4.4 Methodik

4.4.1 Medizinische Bewertung

Die systematische elektronische Literaturrecherche erfolgt im Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in den HTA-relevanten Datenbanken. Handsuchen werden lediglich zur Plausibilitätskontrolle in Referenzlisten identifizierter Übersichtsarbeiten vorgenommen. Zur Beantwortung der Risikofragestellung werden prospektive Studien (Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontrollstudien) herangezogen, in denen an Personen ohne koronare Vorerkrankungen bzw. an Bevölkerungsstichproben der Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmaspiegeln und dem späteren Auftreten von KHK (koronaren Todesfällen, Herzinfarkten, KHK-Manifestationen) untersucht wird. Ebenfalls eingeschlossen werden systematische Übersichtsarbeiten über die genannten Studientypen.

Zur Beantwortung der Therapiefragestellung werden randomisierte kontrollierte Therapiestudien gesucht, in denen die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Senkung des Hcy-Spiegels (Folsäurepräparate, ggf. in Kombination mit Vitamin-B-Präparaten) auf das Risiko kardialer Ereignisse untersucht wird. Auch hier werden systematische Literaturübersichten über den genannten Studientyp eingeschlossen.

Die Bewertung der methodischen Qualität der Studien und Übersichten wird mit den Checklisten der „German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care“ vorgenommen. Die Auswahl der relevanten Publikationen und ihre Qualitätsbewertung erfolgen durch zwei unabhängige Bearbeiter. Die Informationen für den medizinischen Bewertungsteil werden qualitativ beschreibend zusammengefasst.

4.4.2 Ökonomische Bewertung

Die Literatursuche nach ökonomischen Studien und Übersichtsarbeiten ist in die Gesamtsuchstrategie integriert. Als potenziell relevant werden folgende Studientypen definiert: Krankheitskostenstudien auf der Basis der attributablen Risiken für erhöhte Plasma-Hcy-Konzentrationen; ökonomische Studien und Modelle, die die Kosten einer Strategie aus „Bestimmung von Hcy-Blutwerten + gezielte Intervention“ („Screen-and-Treat“-Strategie) ins Verhältnis zum erzielbaren Nutzen in natürlichen oder monetären Einheiten setzen sowie ökonomische Studien und Modelle, die das Kostennutzenverhältnis unterschiedlicher Strategien („Screen-and-Treat“; „Treat-only“; „Usual Care“) vergleichen.

Die Bewertung der relevanten Studien erfolgt mithilfe der Kriterienkataloge (Transparenz- und Qualitätskriterienkatalog) der ökonomischen Arbeitsgruppe der „German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care“ (GSWG-TAHC). Die Ergebnisse werden qualitativ beschreibend zusammengefasst.

4.4.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte

Die Literatursuche nach Arbeiten mit ethisch-moralischen, sozialen oder juristischen Inhalten ist ebenfalls in die Gesamtsuchstrategie integriert. Die „Abstracts“ der mit dem entsprechenden Suchmodul gefundenen Arbeiten werden inhaltlich dahingehend bewertet, ob ethische, soziale oder juristische Implikationen einer Hcy-Bestimmung im Kontext der KHK-Prävention diskutiert werden.

4.5 Ergebnisse

Nach einer ersten Selektion auf „Abstract“-Ebene erfüllen noch 300 Publikationen von insgesamt 2747 recherchierten Referenzen potenziell die Einschlusskriterien, hiervon erweisen sich nach dem zweiten Selektionsschritt auf Volltextebene 70 Publikationen als relevant.

4.5.1 Medizinische Bewertung

Zur Risikofragestellung werden elf systematische Übersichtsarbeiten, 21 darin eingeschlossene Primärstudien und zwölf Einzelstudien, die nach Redaktionsschluss für die Übersichten publiziert wurden, analysiert. Detailangaben zu den Publikationen sind dem Anhang zu entnehmen.

Die Analyse der elf systematischen Übersichtsarbeiten liefert kein eindeutiges Bild zum Zusammenhang von erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Lediglich ein Review mit integrierter Metaanalyse kommt aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse zu der Schlussfolgerung, dass erhöhte Hcy-Blutspiegel als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK zu beurteilen sind. Ein weiteres Review schließt, dass erhöhte Hcy-Blutspiegel möglicherweise als Prädiktor für eine KHK gelten können.

Eine Sonderstellung nimmt eine Metaanalyse von zwölf prospektiven Studien auf Originaldatenniveau ein. Allein in dieser Arbeit werden alle relevanten Confounder konsistent und gleichartig berücksichtigt. Die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassungen werden als Odds-Ratio (OR) für eine Erniedrigung der Hcy-Plasmawerte um 3 µmol / l angegeben. Für das Auftreten von ischämischen Herzerkrankungen wird in den für kardiale Risikofaktoren adjustierten Analysen ein gepooltes OR 0,83 (95 % KI: 0,77-0,89) errechnet. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass der Prädiktorstatus von Hcy für die Entwicklung einer KHK, wenn überhaupt vorhanden, bei weitem nicht so deutlich ist, wie bisher angenommen.

Die übrigen acht Übersichten kommen zu indifferenten Aussagen. Als schwer interpretierbar werden vor allem die zu großen Teilen widersprüchlichen Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und prospektiven Kohortenstudien sowie die Heterogenität (hinsichtlich Studienpopulation, Expositionsbestimmung, Studiendauer, Zielgrößen und Adjustierungen für Confounder) der Primärmaterialien betrachtet. Vor

diesem Hintergrund verzichten vier der Reviews mit indifferenten Ergebnissen auf das metaanalytische Poolen der Primärstudienergebnisse.

In die Reviews sind insgesamt 21 prospektive Studien – sechs prospektive Kohorten- und 15 sogenannte eingebettete Fall-Kontrollstudien - eingeschlossen. Einzelnen betrachtet wird deutlich, dass Arbeiten, die Personen mit koronaren Vorerkrankungen aktiv aus den Studienpopulationen ausschließen, konsistent zu negativen Ergebnissen kommen, d. h. keinen Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmakonzentration und späteren kardialen Ereignissen nachweisen können. Studien mit unselektierten (bevölkerungsbasierten) Studienpopulationen kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Diese Ergebnisse werden durch die später publizierten Einzelstudien bestätigt. Bis auf eine Ausnahme kommen auch hier wieder alle Studien an Populationen ohne KHK zu negativen Ergebnissen. Die übrigen Arbeiten zeigen weiterhin uneinheitliche Resultate.

Zur Therapiefragestellung werden eine systematische Literaturübersicht, die auf den Ergebnissen von zwölf randomisierten kontrollierten Studien beruht sowie eine „Abstract“-Publikation mit dem zugehörigen Methodenpapier zu einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie analysiert.

Acht der zwölf eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse von Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Vorerkrankung einer Hochrisikopopulation für weitere kardiale Ereignisse zugeordnet werden müssen. In allen Studien liegt die mittlere Hcy-Plasmakonzentration in den Studienpopulationen deutlich über dem empfohlenen Referenzwert von $< 10 \mu\text{mol} / \text{l}$. In allen Studien kann in den Behandlungsarmen mit Folsäure (+ ggf. B-Vitaminen) eine Senkung der Plasmahomozysteinkonzentration zwischen 13 % und knapp 30 % beobachtet werden, während die Konzentration in den Kontrollarmen gleich bleibt. Die Ergebnisse hinsichtlich kardialer Zielgrößen werden in einer vorliegenden Übersichtsarbeit metaanalytisch zusammengefasst. Danach beträgt das gepoolte OR unter Folsäuresubstitution ein koronares Ereignis zu erleiden 1,04 (95 % KI: 0,90-1,19), für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis beträgt das OR 0,96 (95 % KI: 0,88-1,05).

Bei der zweiten Hochrisikogruppe handelt es sich um Dialysepatienten mit extrem hohen Hcy-Plasmakonzentrationen (zwischen $27 \mu\text{mol} / \text{l}$ und $50 \mu\text{mol} / \text{l}$). Auch in dieser Gruppe bewirkt die Folsäurebehandlung eine Senkung der Hcy-Spiegel, während das kardiale Risiko in den Behandlungsarmen vergleichbar bleibt: gepooltes OR 0,89 (0,74 bis 1,08) für kardiovaskuläre Todesfälle, gepooltes OR 1,06 (0,75 bis 1,51) für koronare Ereignisse.

Vier Studien berichten darüber hinaus Ergebnisse von prädefinierten Subgruppen mit besonders hohen Hcy-Ausgangswerten. Auch in diesen Gruppen wird kein Vorteil der Folat- gegenüber der Kontrollintervention erkennbar. Allerdings sind Subgruppenanalysen immer mit dem Problem der geringeren statistischen Power behaftet, sodass geringfügige Vorteile möglicherweise verborgen bleiben.

4.5.2 Ökonomische Bewertung

Für die ökonomische Fragestellung erweisen sich drei von 99 gefundenen Publikationen als thematisch relevant. Alle drei ökonomischen Modelle beruhen allerdings auf Datengrundlagen und Annahmen, die angesichts der neuen Studienergebnisse zur Stärke des Risikofaktors Hcy und zur mangelnden Beeinflussbarkeit der klinischen Zielgrößen (KHK-Manifestation, Ereignisse) als überholt gelten müssen. Ihre Ergebnisse sind somit nicht mehr verwertbar.

4.5.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte

Die zehn, mit dem Recherchemodul für Arbeiten zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten identifizierten Publikationen, erweisen sich nach Durchsicht als nicht relevant zur Beantwortung der Forschungsfrage.

4.6 Diskussion

Medizinische Bewertung

Die Analyse der vorliegenden Materialien zur Risikofragestellung zeigt, dass die Ergebnisse der Studien mit qualitativen Methoden kaum direkt vergleichbar sind. Heterogenitäten bestehen hinsichtlich der

- eingeschlossenen Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen),
- der Expositionsmessung (Bestimmung des Gesamt-Hcy (freies und gebundenes) im Plasma oder Serum), unterschiedliche „Assay“-Systeme; Einfach- oder Mehrfachmessungen),
- der Angabe, auf welche Hcy-Erhöhung sich die Risikoangaben beziehen (verschiedene Perzentilangaben; kontinuierliche Angaben (pro 1, 3, 4 oder 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$ Differenz der Hcy-Spiegel),
- der verwendeten Zielgrößen (kardiale Ereignisse, Todesfälle, Notwendigkeit von Eingriffen, Krankenhausaufnahmen),
- sowie der Angabe und Berücksichtigung von Störgrößen (Confounder) – in der Regel klassische KHK-Risikofaktoren, aber auch Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsergänzungsmittel.

Angesichts dieser multiplen Heterogenitäten scheint die Durchführung einer Metaanalyse auf Individualdatenniveau die einzig valide Möglichkeit, die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien zu kombinieren und dabei die relevanten Störgrößen zu berücksichtigen. Nach ihren Ergebnissen hat der Hcy-Messwert im Blut allenfalls einen geringfügigen Prädiktorstatus für die Entwicklung einer KHK bei gesunden Personen. Seine Bedeutung für die Risikoabschätzung tritt weit in den Hintergrund hinter den Stellenwert der klassischen Risikofaktoren. Damit kann das Kausalitätskriterium „Nachweis eines deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhangs zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen bei Personen ohne koronare Vorerkrankungen“ eher nicht als erfüllt gelten.

Die ausgewerteten Publikationen zur „Therapiefragestellung“ weisen ebenfalls erhebliche Heterogenitäten auf, hinsichtlich der

- eingeschlossenen Studienpopulationen (Vorerkrankungen, Alter),
- der mittleren Plasma-Hcy-Konzentration zu Studienbeginn (allerdings in der Größenordnung der in den Risikostudien berichteten Werte),
- der verwendeten Zielgrößen (z. B. Kombinationsoutcomes, mit oder ohne Einschluss von zerebrovaskulären Ereignissen, mit oder ohne Zielgrößen, die eine Indikationsstellung voraussetzen (PTCA, CABG),
- der Studiendauer.

In allen Studien zeigt sich, dass der Plasma-Hcy-Spiegel der Studienteilnehmer (im Mittel) durch eine Folatbehandlung gesenkt werden kann. Hinsichtlich klinischer Zielgrößen finden sich in der meta-analytischen Zusammenfassung weder bei der Gesamtauswertung noch in umfangreichen Sensitivitätsanalysen positive Effekte einer Folattherapie. Im Einzelnen betrachtet, findet nur eine Studie positive Effekte der Folatbehandlung. Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen aus methodischen Gründen allerdings als hochgradig anfällig für systematische Verzerrungen betrachtet werden. Ansonsten stützt die Betrachtung der Einzelstudien die Ergebnisse der Metaanalyse. Insbesondere kann auch in Subgruppen von Patienten mit besonders hohen Hcy-Ausgangswerten kein Vorteil durch die Folatbehandlung (+ ggf. Vitamin) beobachtet werden.

Dies bedeutet, dass die Ergebnisse der verfügbaren Interventionsstudien derzeit gegen eine kausale Rolle des Hcy bei der Entstehung der KHK sprechen. Das Kausalitätskriterium „Reversibilität“ kann nicht als erfüllt gelten.

Weiterer Aufschluss zu dieser Fragestellung ist von noch laufenden, großen randomisierten kontrollierten Studien zu erwarten.

4.6.2 Ökonomische Bewertung

Die Tatsache, dass keine verwertbaren ökonomischen Analysen zur Verfügung stehen, erübrigt die Diskussion.

4.6.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte

Aus der Tatsache, dass die identifizierten Publikationen keinen nennenswerten Informationsgehalt aufweisen, lässt sich schließen, dass moralische, soziale und juristische Aspekte im Zusammenhang mit der Hcy-Bestimmung zur Risikobestimmung für KHK derzeit nicht oder nur wenig diskutiert werden. Als Grundlage für eine Diskussion des Stellenwerts der Hcy-Bestimmung aus ethischer Sicht sind weitere Informationsrecherchen, insbesondere auch Experten- und Betroffeneninterviews erforderlich, die aus Zeit- und Ressourcengründen im Rahmen des laufenden HTA-Projekts nicht umsetzbar sind.

4.7 Schlussfolgerungen

1. Der derzeit verfügbare wissenschaftliche Kenntnisstand spricht eher gegen die Rolle des Hcy als kausaler Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Legt man die Kausalitätskriterien von Bradford-Hill zugrunde, sind zumindest die Forderungen nach dem eindeutigen Nachweis der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielereignis; die Forderung des Nachweises eines starken und konsistenten Zusammenhangs sowie die der Reversibilität, nicht erfüllt. Damit könnte den Hcy-Werten allenfalls die Rolle eines Risikoindicators zukommen.

Für den Bereich der Prävention (asymptomatische Personen) sprechen die derzeit verfügbaren Studienergebnisse dagegen, dass die Kenntnis der Hcy-Werte einen Erkenntnisgewinn hinsichtlich des kardialen Risikos liefert, der über den Erkenntnisgewinn durch die Bestimmung der klassischen Risikofaktoren hinausgeht. Ein unmittelbarer medizinischer Nutzen einer Hcy-Bestimmung ist für diesen Indikationsbereich derzeit nicht erkennbar. Damit lässt sich auch keine Kostennutzenabschätzung anstellen.

Obwohl die Frage der Behandlung und Rehabilitation bei KHK im vorliegenden HTA-Bericht nicht systematisch untersucht wurde, legen die Ergebnisse der analysierten Studien nahe, dass der Hcy-Bestimmung bei Personen mit manifester KHK möglicherweise ein anderer Stellenwert als Risiko- bzw. Prognoseindikator zukommt. Für diesen Indikationsbereich wäre zu klären, wie groß der zusätzlich erzielbare Erkenntnisgewinn hinsichtlich des kardialen Risikos ist und ob diese zusätzliche Kenntnis in differenzielle Therapieentscheidungen mündet. Es könnte geprüft werden, ob die Integration von Hcy-Werten als Risikoindikator in die bekannten Modelle zur Risikoabschätzung (z. B. PROCAM-Score) eine Präzisierung der Risikoschätzung bewirkt.

2. Der derzeitige wissenschaftliche Kenntnisstand spricht nicht dafür, die Bestimmung von Hcy-Blutspiegeln in einen Katalog von Routineuntersuchungen (von gesunden Personen) aufzunehmen.

Forschungsbedarf wird in zwei Richtungen erkennbar:

Auf der Seite der Grundlagenforschung: Klärung des in Querschnittsuntersuchungen und Fall-Kontrollstudien beobachteten Zusammenhangs zwischen erhöhten Hcy-Werten im Plasma und dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen – ist eine dritte Größe (Confounder) mit beiden Parametern assoziiert?

Auf der Seite der epidemiologischen Forschung: Wie ist der Stellenwert von erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln im Kontext der klassischen Risikofaktoren als Risiko- bzw. Prognoseindikator bei Patienten mit bestehender KHK zu beurteilen?

5 Executive summary

5.1 Health political background

Evidence from case-controls studies and cross-sectional studies points out, that there is a strong association of elevated homocysteine plasma levels with manifestations of coronary heart disease, which is partially independent of classical risk factors. Furthermore, evidence from randomized controlled trials demonstrates that elevated homocysteine plasma levels may effectively be lowered by the intake of folate and B-vitamins. Taken together, these results lead to the suggestion of a new preventive strategy against coronary heart disease: screening of asymptomatic individuals for elevated homocysteine plasma levels and subsequent treatment of those identified with high levels with folate and B-vitamins. This suggestion, which is mainly expressed by professional advocacy groups contrasts with current reimbursement regulation: in Germany the determination of homocysteine plasma levels is reimbursed for by statutory health insurance in patients with manifest coronary heart disease and in patients at high risk for coronary heart disease but not for screening purposes in asymptomatic low risk populations.

5.2 Scientific background

Assessment of homocysteine plasma levels is being discussed as a technology possibly contributing to the prevention of coronary heart disease. Coronary heart disease is the cardiac manifestation of arteriosclerosis, characterised by narrowing of coronary arteries. Symptoms and consequences result from an imbalance between oxygen demand and oxygen supply in the myocardial muscle. In western industrialised countries coronary heart disease is very widespread. Mortality statistics point out that myocardial ischemia accounts for 10.9 % and myocardial infarction in particular for 7.5 % of all deaths. Therefore every fifth death may be attributed to coronary heart disease.

Arteriosclerosis, a systemic disease of the arteries, is characterised by apposition of lipid deposits and plaque formation in the affected vessels, finally leading to stenosis and occlusion. Up to date formal and causal pathogenesis of arteriosclerosis is not fully understood. It is evident though that a number of influencing factors and their interactions determine the risk of developing arteriosclerosis or coronary heart disease respectively. Classical risk factors, which demonstrate a strong, independent and biologically plausible association with coronary heart disease and which may be therapeutically controlled are: smoking, physical inactivity, malnutrition (overweight, adverse lipid profiles) and high blood pressure. At least 75 % of incident cases of coronary heart disease may be explained by these risk factors. Typically, the risk mediated by one single risk factor is quite weak. Not until there are a number of factors found in one individual they cumulatively mediate clinically relevant elevation of absolute risk for coronary heart disease. This individual's absolute risk may be determined by validated algorithms (e. g. PROCAM-Score).

The long asymptomatic stage and the knowledge about modifiable risk factors make coronary heart disease an attractive target for prevention – for the individual as well as for society. Modifying risk factors is the key element of prevention. Information concerning the role of risk factors in the pathogenesis of arteriosclerosis, instructions and motivation to modify risk factors are pivotal parts of every cardiac prevention program. On the other hand, risk factors are utilized to determine an individual's absolute cardiac risk and to target intervention.

Aside from the classical risk factors, the status of a number of parameters is controversially debated. It is not clear, whether they are risk factors (= associated with the target disease and causally involved in its development), risk indicators (= associated with the target disease but not causally involved with its development) or none of the two. It is particularly unclear what role they may play in risk estimations for individuals.

One of these factors is homocysteine. Homocysteine is a sulphur containing amino acid with cytotoxic properties. It is formed by demethylation of the essential amino acid methionine. Remethylation or degradation of homocysteine requires folic acid, vitamin B 6 and vitamin B 12. Especially the cytotoxic potential of homocysteine led to a number of biologically plausible explanatory theories that suggest a causative role of homocysteine in the pathogenesis of arteriosclerosis.

The association of elevated homocysteine plasma levels and coronary artery disease was first described in 1976 and afterwards confirmed by the results of many epidemiological studies. Especially case-control studies demonstrate an association of elevated homocysteine plasma levels and

manifest coronary artery disease. At the same time randomised controlled trials find that elevated homocysteine plasma levels may be lowered by the intake of folate and B-vitamins. Against this background there is an ongoing controversy whether elevated plasma homocysteine levels are a risk factor for coronary heart disease and whether lowering these levels therapeutically also reduces cardiac risk.

In order to solve this controversy two different types of evidence are needed. A strong and independent (from other risk factors) association of elevated homocysteine plasma levels and cardiac risk must be demonstrated in prospective studies. In these studies exposition (homocysteine plasma levels) is measured before the onset of coronary heart disease. Positive results would support causality. Another support of causality would be contributed by results of studies which demonstrate that alleviation of exposition (lowering homocysteine plasma levels) results in risk reduction for cardiac events. This type of evidence requires the results of randomized controlled trials.

5.3 Research questions

5.3.1 Scientific question

In order to clarify whether elevated homocysteine plasma levels are actually a risk factor for coronary heart disease the following questions have to be answered:

1. In asymptomatic people without existing coronary artery disease, is there a strong, consistent and independent (from other risk factors) association of elevated homocysteine plasma levels and cardiac risk (cardiac events)? (Risk question)
2. Can lowering of plasma homocysteine levels reduce cardiac risk, and if so, by how much? (Interventional question)

Furthermore, before deciding upon implementing a screening strategy the following points have to be clarified:

3. How cost-effective is a preventive strategy for coronary heart disease consisting of measurement of homocysteine plasma levels and subsequent treatment with folate and B-vitamins? (Economic question)
4. Are there morally, socially or legally relevant aspects that should be considered when implementing a preventive strategy as outlined above?

5.3.2 Policy question

Currently measurement of homocysteine plasma levels for the purpose of risk assessment in asymptomatic individuals is not reimbursed by statutory health insurance but has to be paid out of pocket by the patients. Against this background the technology assessment shall clarify what the significance of homocysteine assessment is in the context of risk assessment for coronary heart disease by clarifying medical benefit and cost-effectiveness. Upon these grounds it may be decided whether homocysteine assessment in asymptomatic individuals, maybe above a certain age threshold, should be included into the catalogue of the periodic health examination reimbursed by statutory health insurance.

5.4 Methods

5.4.1 Medical assessment

Systematic literature searches are conducted by the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) in electronic literature databases relevant for HTA. In order to answer the risk question prospective studies (cohort studies, nested case-control-studies) are included that examine the association of homocysteine plasma levels and manifestations of coronary heart disease (coronary deaths, myocardial infarctions, other manifestations) in probands without pre-existing coronary heart disease or in population-based samples. Furthermore, systematic reviews summarizing the results of studies with the characteristics outlined above are also sought and analysed.

In order to answer the interventional question, randomised controlled trials are included that examine the efficacy of therapeutic interventions aimed at lowering plasma homocysteine levels (e. g. folate plus, if applicable, B-vitamins) on the risk reduction for coronary events. Systematic reviews of this type of studies are also included.

Methodological quality of studies and reviews is assessed by the use of checklists established by the German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care (GSWG-TAHC). Study selection and quality assessment is conducted by two independent assessors. Information synthesis is performed in a qualitative manner (tables, narrative description).

5.4.2 Economical assessment

The search strategy for economic evaluations and systematic economic reviews is integrated into the overall search strategy. The following study types are classified as potentially relevant: cost of illness studies on the basis of attributable risks for elevated homocysteine plasma levels, primary economic studies and modelling studies that relate the costs of a strategy “assessment of homocysteine plasma levels + targeted intervention (= screen and treat strategy)” to achievable medical benefits measured in natural or monetary units and, economic studies and models that compare the cost-effectiveness of different management strategies (“screen + treat”, “treat only”, “usual care”). Assessment of relevant studies is performed by the criteria catalogues for relevance and methodological quality established by the economic working group of the GSWG-TAHC. Information is synthesised in a descriptive manner.

5.4.3 Ethical, social and legal implications

The search module for publications with morally, socially or legally relevant contents is embedded into the overall search strategy. Abstracts of publications retrieved with the respective search module are screened, whether they contain discussions of ethical, social or legal implications of homocysteine plasma level determination in the context of prevention of coronary heart disease.

5.5 Results

After a first selection of abstracts, 300 out of 2747 publications potentially fulfil the inclusion criteria. The second selection on the grounds of full text publications further reduces the number of relevant papers to 70.

5.5.1 Medical assessment

Concerning the risk question, eleven systematic reviews, 21 primary studies included in these reviews and twelve studies published after deadline for the reviews are analysed. Details of included studies and reviews are compiled in tables in the annex.

Analysis of the eleven systematic reviews yields ambiguous results concerning the association of elevated homocysteine plasma levels and future cardiac events. Only one systematic review with metaanalysis concludes on the basis of the available evidence that elevated homocysteine plasma levels may be judged as a risk factor for coronary heart disease, another review concludes that elevated homocysteine plasma levels may be a predictor for coronary heart disease.

A methodologically sound systematic review performs metaanalysis on the basis of individual patient data from twelve prospective studies. Hereby it is possible to consistently account for confounders in the analyses. Results of the metaanalyses are presented as Odds Ratios for cardiac events per reduction of homocysteine plasma levels by 3 $\mu\text{mol} / \text{l}$. The Odds Ratio for any manifestation of coronary artery disease for a difference in homocysteine plasma levels of 3 $\mu\text{mol} / \text{l}$ is found to be 0.83 (95 % CI: 0.77-0.89). The authors conclude from their results that the predictive abilities of homocysteine plasma levels for future cardiac events are, if present at all, much weaker than assumed so far.

The conclusions of the remaining eight systematic reviews are indifferent. Especially the contrasting results from cohort studies and case-control studies as well as heterogeneities between studies (concerning study populations, measurement of exposition, duration of studies, outcomes measured and adjustment for confounding) hamper the interpretation of results. Against this background four systematic reviews do not perform metaanalyses.

21 prospective studies – six prospective cohort studies and fifteen nested case-control studies- are included in the systematic reviews. Analysing the studies individually it becomes clear that whenever patients with pre-existing coronary artery disease are actively excluded from the study population results were consistently negative, in the sense that no association between elevated homocysteine plasma levels and future cardiac events could be established. Studies with heterogeneous study populations (population-based samples) yield unequivocal results.

These results are confirmed by the results of the new studies published after deadline for the reviews. With one exception all studies in populations without pre-existing coronary heart disease show negative results, while the ones with unselected populations again have unequivocal results.

Concerning the interventional question, one systematic review, which summarizes the results of twelve primary studies and one further trial reported as a conference abstract and methods paper is analysed.

Eight of the twelve trials included in the systematic review report results from patient populations which according to their cardiovascular history have to be classified as cardiac high risk populations. In all trials the average homocysteine plasma concentration measured at baseline is markedly elevated above the recommended „normal“-threshold of 10 $\mu\text{mol} / \text{l}$. In all trials folate treatment (+ B-vitamins) reduces the average homocysteine plasma concentration by 13 % to almost 30 %, while it remains unchanged in the control arms (placebo or ultra-low dose treatment) of the trials. Results concerning cardiac events are metaanalytically pooled and reported as summary Odds Ratios. The pooled Odds Ratio for any cardiac event under active treatment as compared to placebo or ultra-low dose treatment is found to be 1.04 (95 % CI: 0.90-1.19), the pooled Odds Ratio for a cardiovascular death is 0.96 (95 % CI: 0.88-1.05).

The second group of trials included in the systematic review includes patients with end stage renal disease with extremely high average homocysteine plasma concentrations at baseline (between 27 $\mu\text{mol} / \text{l}$ and 50 $\mu\text{mol} / \text{l}$). In this group of trials as well homocysteine plasma concentrations are readily lowered by folate and B-vitamin treatment while the incidence of cardiac events remains unchanged: the pooled Odds Ratio for cardiac events is 1.06 (95 % CI: 0.75-1.51), the pooled Odds Ratio for cardiovascular deaths is found to be 0.89 (95 % CI: 0.4-1.08) in the actively treated groups compared to the control groups.

Five trials perform predefined subgroup analyses for patients with markedly elevated homocysteine plasma concentrations at baseline. Even these analyses cannot find any efficacy of folate and B-vitamin treatment on cardiac outcomes. Still, this type of analysis has, due to the small number of patients included only reduced statistical power so that minor effects may have been overseen.

5.5.2 Economical assessment

After the second selection, three out of 99 papers remain which fulfil the inclusion criteria. All three are modelling studies based on data and assumptions which are falsified by the newer literature. In particular, the much lower than expected strength of the “risk factor” homocysteine and the fact, that lowering homocysteine plasma levels does not lead to a reduction of cardiovascular risk are not compatible with the input used in the models. Therefore the results of the economic models must be considered invalid.

5.5.3 Ethical, social and legal implications

None of the ten potentially relevant publications retrieved from the literature searches yields useful information to answer the fourth research question.

5.6 Discussion

5.6.1 Medical assessment

Analyses of the available materials retrieved to answer the risk question point out, that the results of single studies are hardly comparable using qualitative methods. There are massive heterogeneities concerning:

- the study populations included (age, sex, comorbidities),
- measurement of exposition (measurement of total homocysteine (bound and unbound) in plasma or serum, different assay systems, single or multiple measurements),
- units and cut-offs for elevated homocysteine levels that are related to the cardiac risk (different percentiles, continuous measures (e. g. per one, three, four or five $\mu\text{mol} / \text{l}$ difference of homocysteine plasma level)),
- the outcomes measured (cardiac events, deaths, need for cardiac intervention, hospital admissions),
- reporting and provision for confounders – namely the „classical“ risk factors for coronary heart disease but also diet and dietary supplements.

Taking these heterogeneities into consideration, metaanalyses on the basis of single patient data, with adjustments for relevant confounders, seems the only valid method for combining data from the various studies because it allows for adequate adjusting for confounders. Their results point out that the ability of homocysteine plasma levels to predict future coronary heart disease in asymptomatic individuals is very limited – especially in comparison to the predictive abilities of the classical risk factors. Therefore, the causality criterion evidence for a strong, consistent and independent association of homocysteine plasma levels and future cardiac risk in individuals without pre-existing coronary heart disease is not fulfilled.

All trials analysed to answer the interventional question again show marked heterogeneity, concerning

- the study populations (comorbidities, age) included,
- the average plasma homocysteine concentration measured at baseline (which are at least partially in the same order of magnitude as those encountered in the risk studies),
- the outcomes measured (e. g. combined outcomes with or without inclusion of cerebrovascular events, with or without outcomes that require a special indication (e. g. PTCA, CABG)),
- duration of the trials.

All trials confirm the efficacy of folate treatment to lower plasma homocysteine levels. Concerning clinical endpoints, none of the metaanalyses contained in the systematic review finds any advantage of active folate treatment over that of placebo or ultra-low dose treatment. These overall results are confirmed by multiple sensitivity analyses. Analysing the primary studies, one trial yields potentially biased results (favouring folate therapy). The results of all other trials support the findings of the metaanalyses. Of particular importance is the fact, that even in subgroups with extraordinarily high plasma homocysteine levels at baseline no benefit of folate therapy concerning cardiac outcomes was encountered.

These findings lead to the conclusion that currently there is no evidence from interventional studies that supports a causal role of homocysteine in the development of coronary heart disease since the causality criterion “reversibility” is not fulfilled.

Further evidence is expected to arise from the results of currently ongoing large randomised controlled trials.

5.6.2 Economical assessment

Since the literature overview yielded no valid economic evaluation, no results can be discussed.

5.6.3 Ethical, social and legal implications

The fact, that no publications discussing the moral, social or legal problems concerning the role of homocysteine assessment in the prevention of coronary heart disease have been found, leads to the conclusions that these aspects are currently not widely discussed in the scientific literature. In order to further discuss ethical, social and legal implications of homocysteine assessment it would have been necessary to conduct information searches beyond the peer reviewed scientific literature, especially clarifying patients’ and experts’ expectations and perspectives. Due to limited time and monetary resources this was not possible in the context of this HTA-project.

5.7 Conclusions / Recommendations

The conclusions refer to the policy question:

1. Current scientific evidence rather refutes than supports the role of plasma homocysteine as a causal risk factor for coronary heart disease. Against the background of the Bradford-Hill criteria for causality at least the demands for proof of a clear timely sequence of exposition before outcome, proof of a strong, consistent and independent association and proof of reversibility are not fulfilled. This means that elevated homocysteine plasma levels have, if at all, the status of a risk indicator for coronary heart disease.

As concerns prevention of coronary heart disease in asymptomatic individuals current evidence does not support the view that knowledge of plasma homocysteine levels yields any useful information concerning cardiac risk, that exceeds the information obtained from classical risk factors. Therefore, currently there is no evidence that homocysteine measurement yields any discernable benefit in

context of prevention of coronary heart disease. Against this background, there is no basis for cost-effectiveness or cost-benefit analyses.

Although not systematically reviewed in the context of this HTA-report, current evidence suggests that homocysteine plasma levels may play a different role as a risk or prognosis indicator in patients with existing coronary heart disease. It remains to be clarified how large the additional information concerning risk and prognosis is and whether it would add any precision to the estimates obtained by the currently used score models (e. g. PROCAM-Score).

2. Current scientific evidence does not support a decision to include the assessment for homocysteine plasma levels into the catalogue of the periodic health examination (of asymptomatic individuals).

There is a need for more research in two directions:

Basic research must clarify the observation from case-control and cross-sectional studies that homocysteine levels are elevated in patients with cardiovascular disease. Is there a confounding factor associated with both parameters?

Epidemiological research must clarify whether and how knowledge of elevated plasma homocysteine levels can be integrated into existing risk and prognosis models for patients with manifest coronary heart disease.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Zahlreiche retrospektive und einige prospektive epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass zwischen erhöhten Homozysteinblutspiegeln (Homozystein = Hcy) und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (KHK) bzw. der Gesamtmortalität ein, von anderen Risikofaktoren unabhängiger, Zusammenhang besteht¹⁰³.

Die Ursache einer zu hohen Hcy-Konzentration wird in einer unzureichenden Versorgung mit den Vitaminen B 6, B 12 und Folsäure gesehen. Weiterhin führt die kombinierte Gabe der Vitamine B 6, B 12 und Folsäure in der Regel zu einer schnellen und nebenwirkungsfreien Senkung der Hcy-Werte²⁴.

Aus diesen Informationen wird die klinische Strategie abgeleitet, dass Personen, bei denen ein erhöhter Hcy-Blutspiegel nachgewiesen wird, ein hohes Risiko für KHK aufweisen. Dieses kann durch eine Nahrungsergänzung mit Vitamin-B- und Folsäurepräparaten gesenkt werden. Von einigen professionellen Interessengruppen werden in diese Richtung gehende konkrete Empfehlungen abgegeben und an Ärzte und Patienten herangetragen. Das Konsensuspapier „Homocystein“ der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen-Liga Homocystein e. V. (DACH-Liga Homocystein e. V.) beispielsweise empfiehlt die vorsorgliche Bestimmung der Hcy-Blutwerte bei Patienten mit bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, bei Hochrisikopersonen für KHK, bei Risikogruppen für Vitaminmangelzustände und bei Gesunden über 50 Jahre⁸⁵.

Die Bestimmung der Hcy-Blutwerte als Vorsorgeuntersuchung gilt derzeit als sogenannte „Individuelle Gesundheitsleistung“, d. h. gesetzlich versicherte Personen müssen die anfallenden Kosten selbst tragen.

Vor diesem Hintergrund nimmt der vorliegende HTA-Bericht eine Analyse der wissenschaftlichen und gesundheitsökonomischen Literatur vor, um Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum Kosten-nutzenverhältnis einer Hcy-Bestimmung im Blut als Vorsorgeleistung treffen zu können.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Die Zielkondition, zu deren Prävention die zu bewertende Intervention beitragen soll, ist die koronare Herzkrankheit (KHK) mit ihren Folgen. Bei der KHK handelt es sich um eine Manifestationsform der Arteriosklerose, die mit der Verengung der Herzkranzgefäße (Koronararterien) einhergeht. Symptome und Folgen entstehen durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel.

Epidemiologie der KHK

Die KHK gehört in den westlichen Industrienationen zu den großen Volkskrankheiten. Die folgenden Auswertungen und Informationen wurden dem Themenheft „Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt“ der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen⁵⁷.

In Deutschland betrug die altersstandardisierte Rate an Todesfällen 2003 im Zusammenhang mit einer KHK 88 / 100000 bei den Frauen und 162 bei den Männern (darunter 32 / 100000 bzw. 71 / 100000 Sterbefälle an Herzinfarkt). In der Todesursachenstatistik nehmen die Folgen der KHK, die chronisch ischämische Herzkrankheit mit 10,9 % und der Herzinfarkt mit 7,5 % unter den Einzeldiagnosen die Spitzenplätze ein⁷. Damit ist jeder fünfte Todesfall durch eine KHK verursacht⁵⁷.

Die Sterblichkeit an Herzinfarkt steigt mit zunehmendem Alter an, bei den Männern allerdings etwa zehn Jahre früher als bei den Frauen. Im zeitlichen Verlauf (1990 bis 2003) verringert sich die KHK-Sterblichkeit deutlich – bis auf die hochaltrigen Altersgruppen > 85 Jahre.

Differenzen in der Sterblichkeit an KHK zwischen den Bundesländern werden auch für 2003 berichtet. Dabei weisen die neuen Bundesländer deutlich höhere spezifische Sterberaten auf als die alten (bis zu 31 % bei den Frauen und fast 40 % bei den Männern). Die Unterschiede bei den nicht-kardialen Todesursachen betragen dagegen maximal 24 % bei beiden Geschlechtern.

Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt die KHK ein gravierendes Problem dar. Daten aus der Versichertenpopulation der AOK belegen bei Männern 20 und bei Frauen fünf Arbeitsunfähigkeitsfälle (Arbeitsunfähigkeit = AU) / 10000 Versicherte (ohne Rentner) wegen Herzinfarkt. Die durchschnittliche

Dauer der AU nach Herzinfarkt liegt mit 64 AU-Tagen bei Männern und 63 AU-Tagen bei Frauen hoch im Vergleich zu anderen Erkrankungen.

Die Statistik für Rentenzugänge des Verbands Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR-Statistik) berichtet für das Jahr 2003, dass bei Männern 4,8 % und bei Frauen 1 % aller Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit auf das Vorliegen einer KHK zurückzuführen sind. Nach den Daten der BfA nimmt die KHK den dritten Rang (hinter orthopädischen und onkologischen Diagnosen) als Begründung für eine Anschlussheilbehandlung (AHB) ein.

Kosten

Für 2002 wird berichtet, dass 35,4 Milliarden Euro zur Versorgung von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen aufgewendet wurden, darunter sieben Milliarden Euro für Patienten mit KHK. Die meisten Kosten fielen im Bereich stationäre Versorgung (54,3 %) an, weitere große Posten waren die ambulante Versorgung (30 %) und die Rettungsdienste (6 %). 60,1 % der Kosten wurden auf die Versorgung von männlichen Patienten verwandt. So ergaben sich, hochgerechnet auf die gesamte Bevölkerung und das gesamte Jahr, durchschnittliche Ausgaben von 100 Euro pro Mann und 80 Euro pro Frau für die Versorgung von KHK.

Die Kalkulation der durch die KHK verursachten indirekten Kosten ergab, dass 0,9 % aller durch AU, Invalidität und vorzeitigem Tod verursachten Erwerbstätigkeitsjahre auf die Diagnose Herzinfarkt zurückzuführen waren, 85,4 % davon auf männliche Patienten. Wird dagegen der gesamte krankheitsbedingte Verlust an Lebenszeit betrachtet, sind 3,4 % davon auf einen Herzinfarkt zurückzuführen. Hiervon entfielen 63 % auf Männer.

Ursachen der KHK

Die KHK ist eine Manifestationsform der Arteriosklerose, einer generalisierten Erkrankung der arteriellen Gefäße, die zu Lipideinlagerungen, Plaquebildung und letztendlich zu Lumeneinengungen und dem Verschluss der betroffenen Gefäße führt.

Die Kausal- und Formalpathogenese der Arteriosklerose sind bis zum heutigen Tag nicht geklärt, klar ist jedoch, dass eine Vielzahl von interagierenden Faktoren und Reaktionsmechanismen an der Pathogenese beteiligt sind. Nach derzeitigem Kenntnisstand spielen Endothelschäden und -dysfunktionen, Dyslipidämien sowie entzündliche und immunlogische Reaktionen dabei die Hauptrolle.

Die Endothelschädigung oder -dysfunktion wird, z. B. auch in der „Response-to-injury-Hypothese“⁷⁴, als der Auslöser der arteriosklerotischen Prozesse gesehen. Sie ist gekennzeichnet durch⁷⁵:

- eine Zunahme der endothelialen Permeabilität gegenüber Lipoproteinen und anderen Plasmabestandteilen,
- eine vermehrte Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen, und
- eine vermehrte Einwanderung von Leukozyten in die Gefäßwand.

In der Gefäßwand kommt es zur Umwandlung von Monozyten zu Makrophagen, die sich durch die Aufnahme von Lipiden in die charakteristischen Schaumzellen umwandeln. Die Neigung zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion scheint teilweise genetisch bedingt zu sein⁷⁷.

Den Dyslipidämien kommt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Entwicklung der Arteriosklerose zu. Oxidiertes LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein = LDL) wird von den Makrophagen aufgenommen und induziert bei Akkumulation mitochondrialer Schäden, Apoptose und Zelltod. Der Zelltod wiederum bewirkt die Freisetzung von Proteasen, proentzündlich wirkenden Zytokinen und gerinnungsfördernden Faktoren. HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein = HDL) dagegen bewirkt genau entgegengesetzte Reaktionen⁶⁸.

Die Beteiligung von entzündlichen Reaktionen an der Entstehung der Arteriosklerose wird bereits in den frühesten Erklärungsmodellen beschrieben. Dabei scheinen sowohl humorale als auch zelluläre Reaktionen beteiligt zu sein. Die durch modifiziertes (oxidiertes) LDL-Cholesterin, hämodynamischen Stress, freie Radikale und Infektionen getriggerte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (insbesondere IL-1 und TNF-alpha) haben eine Vielzahl von atherogenen Wirkungen auf Endothelzellen, glatte Muskulatur und Makrophagen. Sie fördern die Expression von Adhäsionsmolekülen, initiieren Zellproliferationen, tragen zur Entstehung von freien Sauerstoffradikalen bei, stimulieren Matrixproteinasen und induzieren die Expression von prokoagulatorischen Gewebefaktoren⁶⁸.

In ihrem Zusammenwirken über Jahrzehnte bewirken diese Mechanismen die für Arteriosklerose typischen morphologischen Gefäßveränderungen.

Bereits in der Kindheit und frühen Jugend sind die initialen Läsionen der Arteriosklerose nachweisbar, die sogenannten Fettstreifen (Fatty Streaks). Sie sind als fokale Verdickung der Intima mit eingewanderten glatten Muskelzellen, der Vermehrung der extrazellulären Matrix und extra- als auch intrazellulär eingelagerten Lipiden erkennbar (Typ I und II nach der Klassifikation von Stary⁸⁶).

Vergrößern sich die Fettstreifen mit der Zeit, führt dies zur Einwanderung von weiteren glatten Muskelzellen, die in den tiefen Schichten des Fettstreifens bereits zugrundegehen und durch Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen den pathologischen Prozess in Gang halten. Das nächste Stadium, das Präatherom (Stary Typ III), ist durch weitere Ansammlungen von extrazellulären Lipidpools und beginnendem Derangement der Intimazellschichten gekennzeichnet. Konfluieren diese Lipidpools und bilden deutlich abgegrenzte Kerne, lumenwärts abgedeckt von einer fibrösen Kappe, spricht man vom Atherom (Stary Typ IV) oder Fibroatherom (Stary Typ V). Bei den Fibroatheromen („Plaques“) wird zwischen überwiegend fibrösen (Typ Va), kalzifizierten (Typ Vb) und kollagenen (Typ Vc) Plaques unterschieden. Rupturierte Plaques, Plaques mit Einblutungen und Plaques mit thrombotischen Auflagerungen werden als „komplizierte Läsionen“ (Stary Typ VI) bezeichnet. Die Stary Typen VII und VIII benennen kalzifizierte bzw. fibrotisch rückgewandelte „ausgeheilte“ Läsionen.

Hämodynamisch wirksame Lumeneinengungen treten in der Regel erst ab Stadium V auf. Sie sind, von wenigen Ausnahmen abgesehen (z. B. bei Patienten mit angeborenen schweren (Fett)stoffwechselstörungen), erst nach dem 40. Lebensjahr nachweisbar.

Die Arteriosklerose ist eine Systemerkrankung, d. h. prinzipiell können sich die beschriebenen Veränderungen an allen arteriellen Gefäßen ausbilden. Klinisch stehen jedoch meistens Durchblutungsstörungen in einem bestimmten Versorgungsgebiet im Vordergrund. Die häufigsten sind Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße bei der KHK, der Becken- und Beinarterien bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der Zerebralarterien bei der zerebrovaskulären Durchblutungsstörung. Ebenfalls relativ häufig sind arteriosklerotische Veränderungen der Aorta mit der Gefahr der Aneurismabildung. Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung haben Patienten, die unter einer der genannten Manifestationen leiden, jedoch gleichzeitig ein hohes Risiko, Symptome in den anderen genannten Versorgungsgebieten zu entwickeln¹⁰⁷.

Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK

Die Komplexität der Prozesse, die zur Initiierung und Ausbildung der Arteriosklerose führen, legt nahe, dass es keine Einzelursache ist, auf die die Entstehung der Erkrankung zurückgeführt werden kann. Heutzutage geht man davon aus, dass eine Vielzahl von unterschiedlichen Einflussfaktoren und ihr Zusammenwirken das Risiko eine Arteriosklerose bzw. eine KHK zu entwickeln, beeinflussen¹⁰⁸.

Etablierte Risikofaktoren

Neben Zigarettenrauchen gehört eine zu Fettstoffwechselstörungen und Übergewicht führende Fehlernährung, die die Entstehung von Bluthochdruck begünstigt, zu den stärksten Risikofaktoren für eine KHK. Der ungünstige Einfluss dieser Risikofaktoren ist in einer Vielzahl von Laborstudien, klinischen und epidemiologischen Studien, in unterschiedlichen Ländern durchgeführt, immer wieder belegt worden. Experimentelle Studien (randomisierte kontrollierte Studien, RCT) belegen eine Beeinflussbarkeit der klassischen Risikofaktoren im Hinblick auf die Reduktion des Risikos für koronare Ereignisse. Wenigstens 75 % aller neu aufgetretenen Fälle von KHK lassen sich über diese Risikofaktoren erklären. Ist keiner dieser Risikofaktoren vorhanden, ist eine KHK als Todesursache sehr unwahrscheinlich¹⁰.

Zu den unbeeinflussbaren, unabhängigen Risikofaktoren gehört die positive Familienanamnese von koronaren Ereignissen und / oder Bluthochdruck und / oder Diabetes mellitus als Indikator für eine genetische Belastung. Insbesondere das Auftreten einer vorzeitigen KHK (Vater < 55 Jahre oder Mutter < 65 Jahre) geht in etwa mit einer Verdopplung des Risikos für die Kinder einher. Angesichts der oft ungenauen anamnestischen Angaben nimmt die Erhebung der Familienanamnese bei der Risikoabschätzung für ein Individuum einen eher untergeordneten Stellenwert ein¹⁰⁷.

Diabetes mellitus zählt ebenfalls zu den gut belegten Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK. Insbesondere gefährdet sind Typ II Diabetiker, weil bei ihnen meistens auch noch einige der anderen atherogenen Risikofaktoren vorliegen (Bluthochdruck, Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen). Innerhalb der Gruppe der Diabetiker nimmt der Grad der Blutzuckerkontrolle einen unabhängigen

Risikofaktorstatus ein. Höhere Blutzuckerwerte gehen dabei mit einem (eher geringfügig) erhöhten kardialen Risiko einher¹⁰⁷.

Weiterhin gelten die chronische Niereninsuffizienz und das terminale Nierenversagen und (andauernde) psychosoziale Belastungen als etablierte Risikofaktoren für eine KHK.

Protective Effekte, belegt aus Ergebnissen prospektiver Kohortenstudien, werden moderatem Alkoholkonsum und einer obst-, gemüse- und ballaststoffreichen Ernährung zugesprochen¹¹⁰. Vor Einsetzen der Menopause zählt auch weibliches Geschlecht zu den protektiven Faktoren¹⁰⁷.

Mögliche Risikofaktoren / Risikoindikatoren

Für eine ganze Reihe von unterschiedlichen Messgrößen wird derzeit noch kontrovers diskutiert, ob ihnen ein Risikofaktor- (= assoziiert mit dem Auftreten und kausal an der Entstehung der Zielerkrankung beteiligt) oder ein Risikoindikatorstatus (= assoziiert mit dem Auftreten der Zielerkrankung, aber nicht kausal an ihrer Entstehung beteiligt)³³ oder keines von beiden zukommt (s. Tabelle 1). Insbesondere ist fraglich, welchen Stellenwert sie bei der Bestimmung des kardialen Risikos eines Individuums einnehmen.

Zu diesen Parametern gehören:

Tabelle 1: Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK (nach Wilson und Culleton¹⁰⁷)

Kategorie	Beispiele
Kardiale Befunde	Kalzifikationen der Koronararterien Hypertrophie des linken Ventrikels EKG-Veränderungen Herzfrequenz (in Ruhe- und Maximalfrequenz)
Befunde am Gefäßsystem	Verhältnis von Intima-Media-Dicke Arterielle Steifheit (Arterial Stiffness) Kalzifikationen der Aorta Verengung der retinalen Arterien Endotheliale Dysfunktion Endotheliale Progenitorzellen
Stoffwechselformparameter	Hcy Asymmetrisches Dimethylarginin Hyperurikämie Eisenüberlastung
Entzündungsmarker	Leukozytenzahl Blutsenkungsgeschwindigkeit Leukozytenmyeloperoxidase Interleukin-6, Interleukin-18, lösliche Tumornekrosefaktor-alpha Rezeptoren Adhäsionsmoleküle Phospholipase-2
Gerinnungsparameter	Fibrinogen Fibrin D-Dimere Thrombomodulin Von Willebrand-Faktor BNP
Sonstige	Luftverschmutzung Niedriger sozioökonomischer Status (Zu) niedriges Geburtsgewicht Chronische Quecksilberexposition Infektionen (Chlamydien, Cytomegalie-Virus, Herpes-Simplex-Virus 1 und 2, Hepatitis A, Helicobacter pylori)

BNP = Brain Natriuretic Peptide. EKG = Elektrokardiogramm. Hcy = Homocystein. KHK = Koronare Herzkrankheit.

Das „American College of Cardiology“ schlägt aus pragmatischen Gründen eine Einteilung der Risikofaktoren für eine KHK in vier Kategorien vor. Ordnungskriterium ist dabei der Nachweis, dass eine Beeinflussung (Verminderung) des Risikofaktors zur Minderung des kardialen Risikos führt. Der ersten Kategorie werden solche Risikofaktoren zugeordnet, deren Einfluss nachgewiesener Maßen therapeutisch beeinflussbar ist (z. B. Rauchen, LDL-Cholesterin, Bluthochdruck und thrombogene Gerinnungsanomalien). Für die zweite Kategorie gilt, dass auf der Basis pathophysiologischer Erkenntnisse und auf dem Boden epidemiologischer und klinischer Studiendaten angenommen werden muss, dass eine Reduktion der Exposition auch zur Reduktion des kardialen Risikos führt

(z. B. Diabetes mellitus, körperliche Inaktivität, niedriges HDL-Cholesterin, Übergewicht, Postmenopausenstatus). In die dritte Kategorie werden Risikofaktoren eingeordnet, die klar mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert sind und von denen anzunehmen ist, dass eine Minderung der Exposition das kardiale Risiko senken wird (z. B. psychosozialer Stress, Triglyzeride, oxidativer Stress, Alkoholkonsum). Risikofaktoren, die mit einem erhöhten kardialen Risiko einhergehen, die aber nicht modifizierbar sind oder deren Modifikation keine Risikoänderung bewirkt werden in die vierte Kategorie eingeordnet (z. B. Alter, Geschlecht, Familienanamnese)⁶⁶.

Bestimmung des individuellen KHK-Risikos

Insbesondere für den Einsatz im Rahmen der KHK-Prävention bei (noch) beschwerdefreien Personen existieren Algorithmen, die unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren und -konstellationen eine Abschätzung des absoluten individuellen KHK-Risikos ermöglichen. Sie basieren auf den Ergebnissen großer prospektiver Kohortenstudien und unterscheiden sich vor allem hinsichtlich Art und Gewichtung der zu berücksichtigenden Risikofaktoren, des zugrundeliegenden mathematischen Modells, der Datenbasis (Studienpopulation, Studiendauer) und der resultierenden Risikoklassifikation. Die bekanntesten Modelle sind, da sie die Grundlage für die Risikoabschätzung in verbreiteten Leitlinienpapieren bilden, die der „International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Diseases / International Atherosclerosis Society“ (ITF / IAS⁶), des amerikanischen „Adult Treatment Panel III“ des „National Cholesterol Education Program“ (ATP 3⁸³) und die der „Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice“ (3rd JTF²⁹). Ein Vergleich dieser Algorithmen, einschließlich ihrer prognostischen Qualität für die deutsche Bevölkerung, findet sich bei v. Eckardtstein et al.¹⁰⁰ (Tabelle 2).

Tabelle 2: Algorithmen zur KHK-Risikobestimmung, nach v. Eckardtstein et al.¹⁰⁰

Algorithmus	3rd JTF	ITF / IAS	ATP3
Datenbasis	12 Prospektive europäische Studien	PROCAM (Studie) Deutschland	Framingham (Studie) USA
Berücksichtigte Risikofaktoren	Geschlecht, Alter, Rauchen, Blutdruck, Cholesterin	Alter, Familienanamnese, Rauchen, Diabetes, Blutdruck, Cholesterin (LDL; HDL), Triglyzeride	Geschlecht, Alter, Rauchen, Diabetes, Blutdruck, Cholesterin (Gesamt-HDL)
Anwendbarkeit auf Frauen	Ja	Indirekt	Ja

3rd JTF = Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.
 ATP3 = Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Program. HDL = High Density Lipoprotein.
 ITF / IAS = International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Diseases / International Atherosclerosis Society.
 LDL = Low Density Lipoprotein. PROCAM = Prospektive Cardiovascular Münster. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

In allen drei Algorithmen wird das Risiko als hoch eingestuft, wenn das geschätzte Herzinfarktrisiko für die nächsten zehn Jahre über 20 % liegt. Im 3rd JTF Algorithmus werden darüber hinaus noch Patienten mit bestimmten herausragenden Einzelrisikofaktoren (Cholesterin / Blutdruck) zur Hochrisikogruppe gerechnet, im ATP3 gehören alle Diabetiker zur Hochrisikopopulation.

Validierungen der drei Algorithmen anhand deutscher Daten aus der „Prospective Cardiovascular Münster“ (PROCAM-)¹⁰⁰- und der „Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease“ (MONICA)-Studie³⁸ zeigen die besten prädiktiven Eigenschaften zur Vorhersage von Herzinfarkten sowie die wenigsten Fehleinschätzungen für den ITF / IAS-Algorithmus (prädiktive Aussage eines hoch eingestuftes Risikos hinsichtlich des Auftretens eines Herzinfarkts im zehnjährigen Beobachtungszeitraum). Angesichts der hohen Spezifität (94,5 %) und des hohen negativen prädiktiven Werts (95,3 %) ist nicht zu erwarten, dass der Einsatz von zusätzlichen Risikotests in der als niedriges Risiko klassifizierten Gruppe weitere, therapeutisch relevante Erkenntnisse bringen wird¹⁰⁰.

Die anderen beiden Algorithmen führen zu falsch hohen Risikoeinstufungen in der deutschen Population. Ein Nachteil des ITF / IAS-Scores ist allerdings, dass Aussagen zum Risiko von Frauen nur abgeleitet werden können, da in der PROCAM-Studienpopulation noch zu wenig Frauen enthalten sind, um valide Risikoschätzungen vornehmen zu können.

Krankheitsbild und Verlauf der KHK

Das Krankheitsbild sowie seine Manifestationsformen sind gekennzeichnet durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur und bereitgestelltem Sauerstoffangebot. Dabei ist das zu geringe Sauerstoffangebot bei der KHK typischerweise bedingt durch Verengungen der Koronargefäße, die den Blutfluss limitieren. Es entsteht eine Durchblutungsstörung der Herzmuskulatur (Myokardischämie). Klinisch kann sich eine Myokardischämie auf unterschiedliche Weise manifestieren³⁹:

- gar nicht (stumme Ischämie, latente KHK),
- Angina pectoris (reversible Thoraxschmerzen) – in 40 % der Fälle klinische Erstmanifestation,
- akutes Koronarsyndrom, Herzinfarkt (ischämische Myokardnekrose),
- ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz,
- Herzrhythmusstörungen (insbesondere ventrikuläres Kammerflimmern),
- plötzlicher Herztod – in 20 % der Fälle klinische Erstmanifestation.

Die klinische Symptomatik kann sich, muss aber nicht, vom Bild der latenten KHK über eine zunächst stabile Angina pectoris (tritt regelmäßig bei Belastungen auf, spricht gut auf Nitrate an) hin zum Vollbild des akuten Koronarsyndroms entwickeln.

Prävention der KHK

Aufgrund des jahrelangen (asymptomatischen) Vorlaufs und der bekannten Rolle und kausalen Beeinflussbarkeit ursächlicher Risikofaktoren bieten sich sowohl aus der individuellen als auch aus der bevölkerungsbezogenen Perspektive Präventionsmaßnahmen als attraktive Möglichkeit an, die durch die KHK verursachte Krankheitslast zu senken.

Zu den Präventionsmaßnahmen, die sich an die gesamte (gesunde) Bevölkerung richten, unabhängig vom kardialen Risiko der Einzelperson, gehören in erster Linie Informationen zur Rolle von Risikofaktoren im Rahmen der KHK-Entstehung sowie Instruktion und Motivation zu deren Beseitigung (z. B. ausreichend Bewegung, gesunde Ernährung, Nichtraucher). Derartige Maßnahmen sind Bestandteil einer Vielzahl von Gesundheitsförderungsprogrammen, die für die unterschiedlichsten Zielgruppen (Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Senioren), in den unterschiedlichsten Settings (z. B. Kindergärten, Schulen, Betriebe, Vereine), von unterschiedlichen Anbietern (z. B. Krankenkassen, Sportvereinen, Volkshochschulen, kommerziellen Anbietern) angeboten werden. Auf sie soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Weiterhin gehört zur Prävention, asymptotische Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren und ihnen in Abhängigkeit von ihrem Risikoprofil, zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen, eine gezielte Behandlung zur Minderung ihres kardialen Risikos anzubieten. Hierfür stehen eine Reihe von Maßnahmen zur Verfügung, deren Wirksamkeit durch die Ergebnisse von RCT belegt sind^{66, 83}.

Die Bestimmung des individuellen Risikos sollte dabei, wie oben angeführt, mit einem validierten Instrument erfolgen, in Deutschland am günstigsten mit dem Algorithmus der „International Task Force for the Prevention of Coronary Diseases“ (s. in diesem Bericht oben „Bestimmung des individuellen KHK-Risikos“). Bis auf die Bestimmung der Cholesterinfraktionen LDL und HDL sowie der Triglyzeride sind alle für die Risikoermittlung erforderlichen Untersuchungen im Programm der von den gesetzlichen Krankenkassen getragenen „Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten“ enthalten. Die Untersuchung kann von allen Personen über 35 Jahre in zweijährigen Abständen in Anspruch genommen werden²⁰.

Für asymptotische Patienten wird in den meisten Leitlinien und Konsensusempfehlungen ein per Algorithmus ermitteltes Herzinfarkttrisiko von $\geq 20\%$ / zehn Jahre^{6, 29, 83} bzw. 30% / zehn Jahre⁸¹ als Interventionsschwelle für medikamentöse Präventionsmaßnahmen (z. B. Statine) angegeben. Ausgenommen ist die Behandlung von per se krankheitswertigen Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus.

Die unter „möglichen Risikofaktoren / Risikoindikatoren“ angeführten Parameter spielen im Rahmen der initialen Risikoabschätzung in den derzeit gültigen evidenzbasierten europäischen und amerikanischen Leitlinien keine Rolle^{29, 83}. Es gibt jedoch durchaus Empfehlungen von professionellen Interessenverbänden (z. B. Konsensuspapier der DACH-Liga Homocystein), die einzelnen Parametern

einen hohen Stellenwert auch im Rahmen der Risikoabschätzung von asymptomatischen Personen beimessen⁸⁵.

6.2.2 Beschreibung der Technologie

Hcy

Ein Zusammenhang zwischen vorzeitiger Arteriosklerose und Hcy wurde 1969 erstmals von McCully⁶⁰ beschrieben. Er beobachtete arteriosklerotische Veränderungen an den Koronar- und Zerebralgefäßen von Kindern mit Homozysteinurie, einer angeborenen Störung des Methioninstoffwechsels. Ein Zusammenhang von erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln und einer KHK in der Normalbevölkerung wurde 1976 erstmals von Wilcken und Wilcken¹⁰⁶ beschrieben. Seither wird kontrovers diskutiert, ob ein erhöhter Hcy-Spiegel ein kausaler Risikofaktor bei der Entstehung der KHK ist und ob seine therapeutische Senkung das kardiale Risiko mindern kann⁴⁶.

Hcy-Stoffwechsel und Pathobiochemie

Hcy ist eine zytotoxisch wirkende, schwefelhaltige Aminosäure, die bei der Demethylierung der essenziellen Aminosäure Methionin entsteht. Hcy selbst wird, vitaminabhängig, zu Methionin regeneriert oder aber komplett abgebaut. Die Regeneration (Remethylierung) erfolgt (in den Geweben) über einen Tetrahydrofolatstoffwechsel, katalysiert über das Enzym Methioninsynthase, welches Vitamin B 12 als Kofaktor benötigt. Der irreversible Abbau zu Cystein (Transsulfurierung) erfolgt über die Zwischenstufe Cystathionin, unter Mitwirkung der Enzyme Cystathionin-beta-Synthase und gamma-Cystathionase, die ihrerseits Vitamin B 6 als Kofaktor benötigen.

Kommt es zu einer Abbauehemmung von Hcy, wird das zytotoxische Produkt aus den Zellen ausgeschleust und ist in höherer Konzentration im Plasma nachweisbar. Dabei liegen allenfalls 2 % in freier reduzierter Form vor, der Hauptteil ist oxidiert, an Albumin gebunden oder liegt als Disulfid vor⁸⁵.

In kardiovaskulären Zellen findet der Hcy-Metabolismus ausschließlich über den Remethylierungsweg statt, eine Transsulfurierung wurde in menschlichen Endothelzellen bisher nicht nachgewiesen. Da der endgültige Abbau fehlt, halten manche Autoren das kardiovaskuläre Gewebe als besonders empfindlich für Hcy induzierte Zellschädigungen²².

Wenn sich die zytoxische Wirkung von hohen Hcy-Konzentrationen entfalten kann, kommt es zu einer Vielzahl von pathobiochemischen Reaktionen, deren Wirkungen am Endothel und am Gerinnsystem als Mitauslöser bzw. Förderer von atherothrombotischen Reaktionen diskutiert werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Pathophysiologische Mechanismen zur atherogenen Wirkung von Homozystein (nach Kaul et al.⁴⁶)

Typus	Mechanismen
Atherogenese	<ul style="list-style-type: none"> - Induktion von entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände durch die Expression von TNF-alpha und iNOS - Zunahmen des oxidativen Stress - Induktion von DNA Hypomethylation und Genexpression für Zellwachstum und -differenzierung - Fördert die Oxidation von Low-density-Lipoprotein - Induziert Endotheldysfunktion über Zunahme des oxidativen Stress, Zunahme von asymmetrischem Methylarginin, Zunahme entzündlicher Reaktionen von abnehmender Verfügbarkeit von NO (Stickoxid) - Fördert die Akkumulation von Lipiden über eine Stimulation der HMG-CoA-Reduktase - Stimuliert DNA-Synthese und Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäße - Direkte Toxizität auf Gefäßzellen

Fortsetzung Tabelle 3: Pathophysiologische Mechanismen zur atherogenen Wirkung von Homozystein (nach Kaul et al.⁴⁶)

Typus	Mechanismen
Thrombogenese	<ul style="list-style-type: none"> - Induziert die Aktivität von gerinnungsaktiven Gewebefaktoren - Fördert die Leukozyten-Endothel-Interaktion über die Expression von IL-8 und MCP-1 - Fördert die endothelassoziierte Faktor V Aktivierung - Beeinträchtigt die Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C - Beeinträchtigt die Bindung von Antithrombin III an Endothelzellen - Reduziert die endothelialen Bindungsstellen für den Gewebe-Plasminogenaktivator - Fördert die Bindung von Lipoprotein a an Fibrin - Beeinträchtigt die Protein-C und Thrombomodulinaktivierung an der Zelloberfläche - Fördert die Thrombozytenaggregation

HMG-CoA = Hydroxymethylglutaryl-CoA. iNOS = inducible Nitric Oxide Synthase. IL-8 = Interleukin-8. MCP-1 = Monocyte chemoattractant Protein-1. NO = Stickoxid. TNF-alpha = Tumornekrosefaktor-alpha.

Die tatsächlichen Zusammenhänge sind dabei allerdings noch nicht abschließend geklärt. Es wird aber von den meisten Autoren bestätigt, dass plausible biologische Erklärungsmodelle für eine kausale Beteiligung von Hcy an der Entstehung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen existieren^{40, 46, 67, 85}.

Hcy-Messung und Referenzbereiche

Die Bestimmung des Hcy-Plasmaspiegels erfolgt in der Regel mittels „High Pressure Liquid Chromatographie“ (HPLC) aus EDTA-Plasma. Da die zellulären Blutbestandteile Hcy freisetzen, ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Probe sofort auf 0° Celsius gekühlt und innerhalb von einer Stunde nach der Entnahme zentrifugiert wird. Bei Nichtbeachtung dieser praktischen Aspekte resultieren falsch hohe Messwerte.

Im Plasma wird die Gesamthomozysteinkonzentration („total Homocysteine“ tHcy) als Summe aus freien und gebunden vorliegenden Formen gemessen.

Die von unterschiedlichen Autorengruppen vorgeschlagenen Referenzbereiche unterscheiden sich erheblich. Während einige Autoren Werte unter 10 µmol / l als normal deklarieren⁸⁵, beurteilen³⁶ andere erst Werte ab 15 bzw. 30 µmol / l als auffällig.

Dabei werden intermediäre und schwere Hyperhomozysteinämien (30 bis > 100 µmol / l) fast nur bei homozygoten genetischen Defekten, die zu kongenitalen Stoffwechselstörungen (z. B. Homozysteinurie) führen, gesehen. Diese Erkrankungen sind sehr selten (1 : 100000 in Deutschland).

Bei der Interpretation der Werte ist zu beachten, dass Männer im jüngeren Alter höhere Hcy-Werte aufweisen als Frauen – bis zu einer Differenz von etwa 2 µmol / l im Alter von 40 Jahren (Östrogeneffekt). Dieser Unterschied ist nach der Menopause allerdings nicht mehr nachweisbar. Weiterhin sind mit steigendem Lebensalter höhere Hcy-Werte zu beobachten, wobei bis zum 60. bzw. 65. Lebensjahr ein linearer Anstieg zu beobachten ist, danach ein deutlich schnellerer (etwa um 10 % pro Dekade). Die Altersabhängigkeit der Hcy-Werte lässt sich möglicherweise mit der physiologischen altersabhängigen Abnahme der Nierenfunktion begründen.

Weiterhin entstehen Veränderungen der Hcy-Konzentration durch verschiedene Medikamente (z. B. Theophyllin, Lipidsenker, Antifolate, Metformin, Antiepileptika), Lebensstilfaktoren (Rauchen, Alkohol, Kaffee) und Erkrankungen (Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Leukämien, Schilddrüsenüber- und -unterfunktion) und sind bei der Befundinterpretation zu berücksichtigen⁸⁵.

Die Hauptursache für erhöhte Hcy-Spiegel ist jedoch eine Unterversorgung mit Folsäure, Vitamin B 6 und Vitamin B 12. Die Unterversorgung kann durch zu geringe Zufuhr, zu geringe Aufnahme im Magen-Darm-Trakt, vermehrtem Verbrauch und durch Wechselwirkungen mit z. B. Medikamenten (s. o.) entstehen. Am wichtigsten ist in diesem Zusammenhang eine Unterversorgung mit Folsäure. Die derzeitige mittlere Aufnahme an Folatäquivalenten liegt in Deutschland, Österreich und der Schweiz deutlich unter 300 µg pro Tag und damit weit unter der empfohlenen Menge von 400 µg pro Tag²⁷.

Unter den genetischen Ursachen für eine Hyperhomozysteinämie ist am häufigsten eine Mutation im Gen für die Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) anzutreffen, die eine thermolabile Variante des Enzyms kodiert. Obwohl die Variante nur 70 % der normalen Aktivität aufweist, macht sich eine Funktionseinschränkung bei ausreichender Folsäureversorgung nicht bemerkbar. Liegt jedoch gleichzeitig ein Folsäuremangel vor, kann bei homozygoten Merkmalsträgern der Hcy-Spiegel um etwa 25 % steigen. 30 bis 40 % der Bevölkerung in Nordamerika und Europa sind Merkmalsträger, 5 bis 15 % weisen einen homozygoten Genotyp auf⁴⁰.

Status Quo der Hcy-Bestimmung zur Ermittlung des kardialen Risikos in Deutschland

In Deutschland ist die Hcy-Bestimmung im Rahmen der initialen Bestimmung des Risikos für eine KHK bei asymptomatischen Personen derzeit keine Kassenleistung.

Die Hcy-Bestimmung wird aber als individuelle Gesundheitsleistung von Gesundheitsinformationsdiensten beworben (z. B. Deutsches Grünes Kreuz, Stichwortsuche „Homocystein“, www.dkg.de) und in vielen Arztpraxen angeboten. Basis für die Empfehlungen ist meistens das Konsensuspapier der DACH-Liga Homocystein⁸⁵, das eine Übersicht über Studienergebnisse zum positiven Zusammenhang von Hcy-Plasmaspiegeln und KHK liefert. Liegen die Hcy-Plasmaspiegel von asymptomatischen Personen über dem propagierten Unbedenklichkeitswert von 12 µmol / l, werden mit dem Ziel der Risikosenkung Empfehlungen zur Substitution (per Ernährungsumstellung oder durch Nahrungsergänzungstoffe) von Vitamin B und Folsäure ausgesprochen.

Als IGe-Leistung wird die Hcy-Bestimmung nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechnet (Laborkosten für Leistung 3737: 33,22 Euro, Schwellenwert: 38,21 Euro). Hinzu kommen Kosten für Blutentnahme und Beratungsgespräch. Die Hcy-Bestimmung wird jedoch selten isoliert angeboten, sondern im Paket mit weiteren, nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung angebotenen Früherkennungsuntersuchungen, den sogenannten „erweiterten Check-up Programmen“. Beispielsweise wird von der MedWell Gesundheits AG eine „Herz- und Schlaganfall-Risikobestimmung“ beworben, die neben der Hcy-Bestimmung neun weitere Laborparameter umfasst und den Patienten ca. 140 Euro kostet⁶¹. Außer den Cholesterinsubfraktionen HDL- und LDL-Cholesterin sowie den Triglyceriden sind diese Parameter aber nicht für die Risikoabschätzung nach den validierten Algorithmen erforderlich.

Als Kassenleistung z. B. bei Patienten mit Homozysteinurie kostet die Hcy-Bestimmung 13 Euro (32318 Quantitative Bestimmung von Homozystein⁴⁷).

6.3 Forschungsfragen

Vor dem geschilderten Hintergrund soll der vorliegende HTA-Bericht eine Nutzen- und Kostennutzenbewertung der Hcy-Bestimmung im Rahmen der Ermittlung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer KHK vornehmen. Festzuhalten ist, dass es dabei um die Risikobestimmung bei Personen ohne vorbestehende KHK geht – nicht um die Risikobestimmung für kardiale Ereignisse bei Personen mit bekannter KHK.

6.3.1 Wissenschaftliche Fragestellungen

Zur Klärung des Stellenwerts der Hcy-Bestimmung im Blut als Risikofaktor für die KHK sind vier Fragen zu klären:

1. Gibt es bei Personen ohne koronare Vorerkrankung einen deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen? (Risikofragestellung)
2. Kann über eine Beeinflussung (Senkung) der Hcy-Plasmakonzentrationen das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko gesenkt werden und falls ja, wie ausgeprägt ist diese Risikosenkung? (Therapiefragestellung)

Vor einer Entscheidung für oder gegen die Implementation von Screeningmaßnahmen sollte weiterhin geklärt sein:

3. Wie ist die Kosteneffektivität der Hcy-Bestimmung mit anschließender Behandlung erhöhter Hcy-Plasmaspiegel im Hinblick auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen zu bewerten? (Ökonomische Fragestellung)

4. Gibt es moralische, soziale oder rechtliche Aspekte, die bei der Implementation einer Früh-erkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zu erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

6.3.2 Gesundheitspolitische Fragestellungen

Wie sind der medizinische Nutzen und das Kostennutzenverhältnis einer Hcy-Bestimmung im Blut als Vorsorgeleistung im Kontext der KHK-Prävention zu beurteilen?

Sollte die Hcy-Bestimmung bei Personen ab einer bestimmten Alterstufe in den Katalog der von den gesetzlichen Krankenkassen finanzierten „Gesundheitsuntersuchungen zur Vorbeugung von Krankheiten“ aufgenommen werden?

Als Leitfaden für die Entscheidungsfindung sollen dabei die von Beaglehole und Magnus¹⁰ formulierten Kriterien für sinnvolle, die klassischen Risikofaktoren ergänzende Untersuchungen / Parameter zur Ermittlung des kardialen Risikos dienen:

- Erfüllt die Assoziation des neuen Risikofaktors mit dem Auftreten einer KHK die klassischen Kausalitätskriterien und, insbesondere, liefert die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz deutliche und konsistente Ergebnisse?
- Bietet die Kenntnis des Risikofaktors Gelegenheit zur frühzeitigen wirksamen Intervention, vor der Entstehung von Endorganschäden?
- Wie viel Zusatzinformation kann durch Kenntnisnahme des Befunds gewonnen werden?
- Legt die Kenntnis des Risikofaktors neue (und bezahlbare) Interventionsstrategien zur Senkung der durch die KHK verursachten Krankheitslast nahe, die nach der klassischen Risikobestimmung nicht zur Verfügung stehen?

(Modifiziert nach Beaglehole und Magnus¹⁰).

6.4 Methodik

6.4.1 Medizinische Bewertung

6.4.1.1 Literatursuche

Datenbanken und Recherchestrategien

Die systematische elektronische Literaturrecherche wird vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), in Absprache mit dem Verantwortlichen des Projekts vom Institut für Sozialmedizin, durchgeführt. Aus technischen Gründen wird die Recherche in zwei Gruppen von Datenbanken vorgenommen (Cochrane Gruppe; DIMDI-Gruppe). Eine Liste der recherchierten Datenbanken findet sich im Anhang (s. Abschnitt 8.1.1).

Die Recherchestrategie umfasste zwei Basismodule:

- 1. Homozystein,
- 2. Kardiovaskuläre Erkrankungen,

sowie sieben studientypspezifische Module:

- 1. HTA-Berichte,
- 2. Reviews und / oder Metaanalysen,
- 3. Interventionsstudien,
- 4. Screening- und / oder Präventionsstudien,
- 5. Diagnosestudien,
- 6. Ökonomische Analysen (Reviews und Primärstudien),
- 7. Arbeiten zu ethischen Fragestellungen.

Aus diesen wurden sieben Rechercheblöcke nach folgendem Muster generiert: (Basis 1 + Basis 2) + studienspezifisches Modul 1 bis 7, deren Ergebnisse separat abgespeichert wurden.

Die einzelnen recherchierten Begriffe und deren Verknüpfung zur Suchstrategie sind im Anhang (Abschnitt 8.1.2) dokumentiert.

Literaturauswahl

Alle Treffer der elektronischen Datenbankrecherchen werden anhand des Titels und des „Abstracts“ von zwei unabhängigen Begutachtern vorselektiert. Dabei werden nur solche Arbeiten in die engere

Wahl gezogen, bei denen aus Titel und / oder „Abstract“ hervorgeht, dass es sich um eine für die vorliegenden Fragestellungen (vgl. 6.3) relevante Studie handelt.

Folgende Selektionskriterien werden hierfür festgelegt:

Risikofragestellung:

Studiendesign: Prospektive Studien (Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontrollstudien),
Patienten: Keine Einschränkungen,
Exposition: Hcy-Plasmaspiegel,
Zielgrößen: Koronare Erkrankungen / Ereignisse (Herzinfarkt, kardial bedingte Todesfälle, KHK-Manifestationen),
Studiendauer: Keine Einschränkungen,
Systematische Reviews / Metaanalysen: Über Studien mit den o. g. Merkmalen.

Therapiefragestellung:

Studiendesign: RCT,
Patienten: Keine Einschränkungen,
Intervention: Maßnahmen zur Senkung des Hcy-Spiegels (Folsäure, Vitamin-B-Präparate (B 6, B 12),
Zielgrößen: Koronare Erkrankungen / Ereignisse (Herzinfarkt, kardial bedingte Todesfälle, KHK-Manifestationen, CABG, PTCA),
Studiendauer: Keine Einschränkungen,
Systematische Reviews / Metaanalysen: Über Studien mit den o. g. Merkmalen.

Weiterhin müssen die Publikationen in deutscher, englischer, französischer, spanischer oder einer skandinavischen Sprache vorliegen.

Eindeutig themenfremde Artikel, unsystematische Reviews, Leserbriefe, Kongress-„Abstracts“, technische Artikel, und „Case-Reports“ werden als „Nicht-Studien“ gekennzeichnet und im ersten Selektionsschritt aussortiert, ebenso Tierversuche und pathophysiologische Untersuchungen.

Alle Referenzen, die den Selektionskriterien entsprechen und solche, bei denen sich aus den Angaben im „Abstract“ keine eindeutige Zuordnung treffen lässt, werden für eine zweite Sichtung als Volltexte bestellt.

Für die Volltextselektion werden die oben angegebenen Ausschlusskriterien weiter spezifiziert:

Risikofragestellung:

Patienten: Keine selektierten Patientenpopulationen mit vorbestehender manifester KHK (z. B. Arztkontakt wegen invasiver Diagnostik, Stenteingriffen, Bypassoperationen),
Keine selektierte Patientenpopulationen mit vorbestehenden chronischen Erkrankungen, die zu sekundärer Hyperhomozysteinämie disponieren (Niereninsuffizienz, Z. n. Transplantationen ...),
Exposition: Speziell für Einzelstudien: keine Studien mit alleiniger Angabe einer Genvariante als Exposition,
Methodik: Speziell für Reviews: explizite Angaben zur systematischen Methodik.

Therapiefragestellung:

Patienten: Keine hochspezifischen Zielgrößen (z. B. KHK-Entwicklung im transplantierten Herz),
Intervention: Keine Untersuchungen von Medikamentenkombinationen (z. B. Statin plus Folsäure) oder kombinierten Lifestyle Interventionen (z. B. Folsäurepräparat plus Verzicht auf Kaffee).

6.4.1.2 Methodische Literaturbewertung

Zur Bewertung der methodischen Qualität der einzuschließenden Materialien werden Instrumente der GSWG-TAHC verwendet¹³. Die Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Metaanalysen erfolgt anhand der Checkliste 1b. Das Instrument umfasst insgesamt 21 Items (18, wenn keine Metaanalysen enthalten sind) in den Dimensionen Fragestellung, Informationsgewinnung, Bewertung der Informationen, Informationssynthese und Schlussfolgerungen.

Die Checkliste 2a wird zur Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien eingesetzt. Dieses Instrument erfasst 20 methodische Qualitätsaspekte in den Dimensionen Studienpopulation, Zuordnung zu den Interventionsgruppen, Durchführung der Intervention, Studienadministration, Outcomeerhebung, „Follow-Up“, „Dropouts“ und Auswertung. Weiterhin erfragen zwei Items die klinische Relevanz der Fragestellung.

Für die Bewertung von prospektiven Kohortenstudien wird die Checkliste 2a so modifiziert, dass die für kontrollierte Studien spezifischen Items entfallen. Das resultierende Instrument enthält 17 Items in den Dimensionen Studienpopulation, Exposition, Outcomemessung und Auswertung. Alle Instrumente finden sich im Anhang, Absatz 0.

6.4.1.3 Informationssynthese

Die Informationssynthese für den medizinischen Bewertungsteil erfolgt tabellarisch und qualitativ beschreibend. Auf die Durchführung von Metaanalysen wird für die Risikofragestellung aufgrund der Heterogenität der einzuschließenden Materialien verzichtet, für die Therapiefragestellung liegt eine aktuelle Metaanalyse der relevanten Publikationen vor.

6.4.2 Ökonomische Bewertung

6.4.2.1 Literatursuche

Datenbanken und Recherchestrategien

Die Literatursuche nach ökonomischen Studien und Übersichtsarbeiten ist in die Gesamtsuchstrategie integriert (vergl. Anhang 0).

Literaturauswahl

Folgende Selektionskriterien werden festgelegt:

Im ersten Selektionsschritt (nach Titel bzw. „Abstract“) werden alle Arbeiten, die Kosten-Nutzen, Kosten und / oder Kostennutzwertanalysen im Zusammenhang mit Hcy und kardiovaskulären Erkrankungen erwähnen, für potenziell relevant befunden und als Volltext bestellt.

Die Selektion der Volltexte erfolgt nach den Kriterien:

- Krankheitskostenstudien auf der Basis der attributablen Risiken für erhöhte Plasma-Hcy-Konzentrationen,
- Arbeiten (ökonomische Studien, ökonomische Modelle), welche die Kosten einer Strategie aus „Bestimmung von Hcy-Blutwerten + gezielte Intervention“ (Screen-and-Treat-Strategie) ins Verhältnis setzen zum erzielbaren Nutzen in natürlichen oder monetären Einheiten,
- Arbeiten (ökonomische Studien, ökonomische Modelle), die das Kostennutzenverhältnis unterschiedlicher Strategien (Screen-and-Treat, Treat-only, Usual Care) vergleichen.

6.4.2.2 Methodische Literaturbewertung

Die Bewertung der relevanten Studien erfolgt mithilfe der Kriterienkataloge (Transparenz- und Qualitätskriterienkatalog) der ökonomischen Arbeitsgruppe der GSWG-TAHC. Der Transparenzkatalog dient der Beurteilung der formalen Transparenz und der Nachvollziehbarkeit einer gesundheitsökonomischen Analyse, während der Qualitätskatalog zur Einschätzung sowie zur Bewertung der angewandten Methodik und deren konkreter Umsetzung herangezogen wird. Anschließend werden die bewerteten Studien nach einem einheitlichen Berichtsstandard (Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthese von Primärstudien) beschrieben¹².

6.4.2.3 Informationssynthese

Die Informationssynthese erfolgt qualitativ beschreibend.

6.4.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte

6.4.3.1 Literatursuche

Datenbanken und Recherchestrategien

Die Literatursuche nach Arbeiten mit ethisch-moralischen, sozialen oder juristischen Inhalten ist ebenfalls in die Gesamtsuchstrategie integriert (vgl. Anhang 8.1.2).

Literaturauswahl

Die „Abstracts“ der mit dem entsprechenden Suchmodul gefundenen Arbeiten werden inhaltlich dahingehend bewertet, ob ethische, soziale oder juristische Implikationen einer Hcy-Bestimmung im Kontext der KHK-Prävention diskutiert werden.

6.4.3.2 Methodische Literaturbewertung

Eine Bewertung der methodischen Qualität der identifizierten Materialien wird nur dann vorgenommen, wenn es sich um (qualitative oder quantitative) Primärstudien handelt. Bei Wertschätzungen und Stellungnahmen wird jeweils geprüft, auf welche Referenzen sich die Stellungnahmen beziehen.

6.4.3.3 Informationssynthese

Die inhaltliche Diskussion möglicher moralischer Problemlagen soll anhand von acht Leitfragen erfolgen:

1. Gibt es Hinweise, dass die Technologie bzw. ihr Einsatz mit allgemein akzeptierten Menschenrechten (Menschenwürde, personale Integrität, Autonomie) interferiert oder unvereinbar ist?
2. Gibt es Hinweise, dass die Technologie bzw. ihr Einsatz mit religiösen, weltanschaulichen und kulturellen Überzeugungen (auch normativen Regelungen und Vereinbarungen) interferiert bzw. mit ihnen unvereinbar ist?
3. Gibt es Hinweise, dass die Technologie bzw. ihr Einsatz die Beziehungen zwischen Mitgliedern unterschiedlicher Interessengruppen oder soziale Arrangements beeinflusst (z. B. Arzt-Patienten-Beziehung; Patient-Angehörigen-Beziehung, professionelle Autonomie)?
4. Gibt es Hinweise, dass die Bewertung des Nutzens einer Technologie bzw. ihres Einsatzes aus der Perspektive der jeweiligen Interessenvertreter stark differiert oder unvereinbar ist?
5. Gibt es Hinweise, dass die Bewertung des Schadens einer Technologie bzw. ihres Einsatzes aus der Perspektive der jeweiligen Interessenvertreter stark differiert oder unvereinbar ist?
6. Entstehen durch die Implementation der Technologie moralische Verpflichtungen zu ihrem Einsatz (z. B. „Imperativ des Möglichen“)?
7. Gibt es Hinweise, dass nicht alle potenziellen Nutznießer Zugang zur Technologie haben werden?
8. Gibt es Hinweise, dass die Implementation der Technologie die Verteilung von Ressourcen beeinflusst (innerhalb der Indikation und / oder übergreifend)?

(Modifiziert nach Hofmann⁵⁸)

Soziale und juristische Aspekte werden, soweit Publikationen zu diesen Themenbereichen gefunden werden, narrativ zusammenfassend dargestellt.

6.5 Ergebnisse

Insgesamt identifiziert die Recherche (medizinische Bewertung, Ökonomie, ethische, soziale, rechtliche Aspekte) 2747 Referenzen. Davon können 2648 der medizinischen und 99 der ökonomischen Bewertung zugeordnet werden. Zehn Referenzen werden mit dem Modul für ethische, soziale oder rechtliche Fragestellungen gefunden.

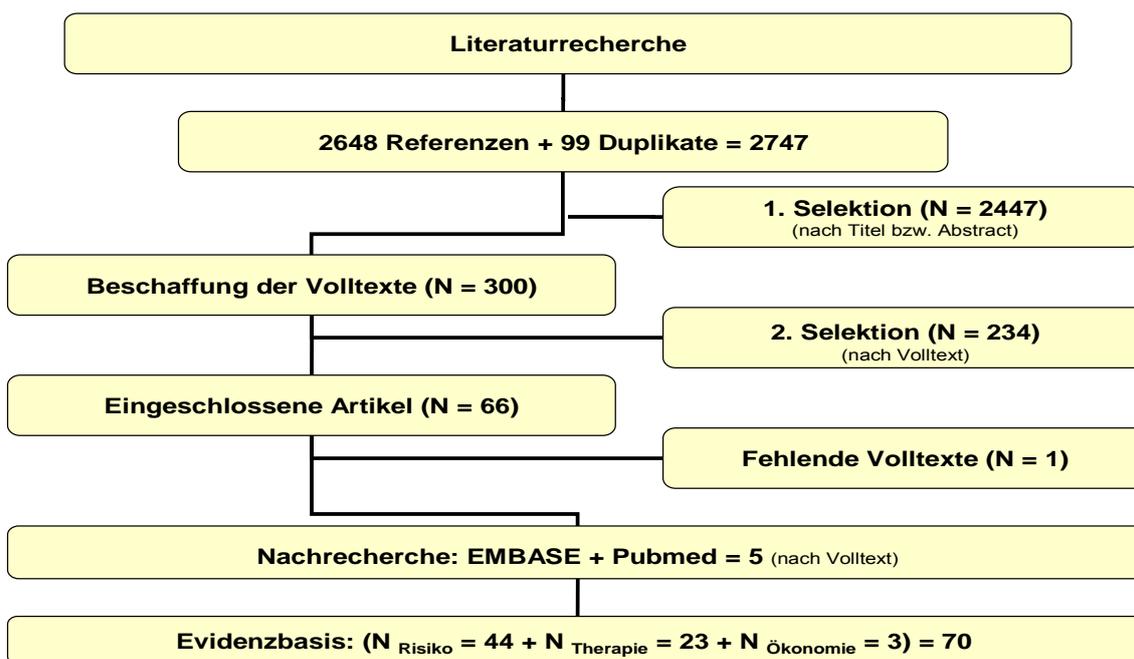


Abbildung 1: Algorithmus der Literaturselektion

6.5.1 Medizinische Bewertung

6.5.1.1 Elektronische Literaturrecherche

Mit der durchgeführten Suchstrategie werden für die medizinische Bewertung insgesamt 2648 Literaturstellen identifiziert (vgl. Anhang 8.1.2).

Diese sind wie folgt den einzelnen Recherchemodulen zuzuordnen:

- 1. HTA-Berichte (4),
- 2. Reviews und / oder Metaanalysen (324),
- 3. Interventionsstudien (2027),
- 4. Screening- und / oder Präventionsstudien (263),
- 5. Diagnosestudien (30).

Nach der ersten Selektion erfüllen abzüglich aller Dopplungen insgesamt 300 Referenzen die oben genannten Filterkriterien, bzw. ihre Kurzfassungen enthalten nicht genügend Angaben, um die Filterkriterien zu überprüfen. Auf die einzelnen Recherchemodule bezogen, ergibt sich folgende Aufteilung:

- 1. HTA-Berichte (2),
- 2. Reviews und / oder Metaanalysen (54),
- 3. Interventionsstudien (211),
- 4. Screening- und / oder Präventionsstudien (11),
- 5. Diagnosestudien (0).

Diese Artikel werden für die zweite Selektion als Volltexte bestellt. In diesem Arbeitsschritt der Evidenzsuche werden insgesamt 65 Artikel für relevant befunden, die einer methodischen Begutachtung unterzogen werden und deren Daten in die vorliegende Informationssynthese einfließen. Nicht relevante Arbeiten sind im Anhang 8.4 mit Ausschlussgründen dokumentiert.

Plausibilitätsprüfung

Da bei elektronischen Datenbankrecherchen grundsätzlich nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass alle relevanten Arbeiten erfasst werden, ist es ratsam, eine Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse vorzunehmen. Hierzu wird der Abgleich der elektronischen Rechercheergebnisse mit den per Handsuche durchgesehenen Referenzlisten von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten vorgenommen. Es zeigt sich, dass nur etwa 90 % der zitierten Referenzen im Rechercheergebnis

enthalten sind. Vor diesem Hintergrund wird die genutzte Recherchestrategie nochmals geprüft und um das Schlagwort „cardiovascular“ (Medical Subheading - MeSh) ergänzt. Unter diesem Aspekt wird eine Nachrecherche in den Datenbanken PubMed und EMBASE angeschlossen. Die Suche wird hierbei auf die Publikationsjahre 2004 bis 2006 beschränkt, da der zurückliegende Zeitraum bereits durch die vorliegenden systematischen Reviews als abgedeckt gelten kann. Die Suchstrategien sind ebenfalls im Anhang dokumentiert (s. 8.1.3).

Als Ergebnis der Recherche in der PubMed-Datenbank werden bei der ersten Durchsicht der Treffer (442) weitere neun relevante Arbeiten identifiziert. Die Nachrecherche in EMBASE liefert 16 weitere potenziell relevante Referenzen (aus 880 Treffern). Nach Abzug der Mehrfachpublikationen und abschließender Sichtung der Volltexte werden weitere fünf Studien (Einzelstudien zur Risikofragestellung) eingeschlossen. Dies erhöht die Zahl der insgesamt eingeschlossenen Arbeiten auf 70.

Ergebnisse

Entsprechend der inhaltlichen Gliederung des vorliegenden Berichts und der formulierten Fragestellungen (vgl. Abschnitt 6.3.1) werden die 70 relevanten Arbeiten folgendermaßen zugeordnet:

Insgesamt 44 Publikationen betreffen die Risikofragestellung. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um elf systematische Übersichtsarbeiten, 21 Primär- (Originalarbeiten, die den Reviews zugrunde liegen) und zwölf Einzelstudien (Veröffentlichungen, die durch die eingeschlossenen Reviews nicht erfasst sind). Aus den Reviews werden ausschließlich solche Primärstudien extrahiert, die ein prospektives Design aufweisen (s. dazu Selektionskriterien, Abschnitt 6.4.1.1). Sechs der 21 aus den Reviews extrahierten Primärstudien sind prospektive Kohortenstudien, 15 Arbeiten sind eingebettete Fall-Kontrollstudien. Unter den insgesamt zwölf Einzelstudien finden sich fünf prospektive Kohortenstudien.

Für die Therapiefragestellung sind 23 Publikationen einzuschließen, darunter eine relevante systematische Übersichtsarbeit. 20 vorliegende Veröffentlichungen beschreiben die zwölf RCT, die als Primärstudien in die Auswertung des systematischen Reviews eingehen (Mehrfachpublikationen). Weiterhin ist eine Studie als Einzelstudie einzuschließen, zu der zwei „Abstract“-Publikationen vorliegen. Die methodische Bewertung dieser Arbeit kann auf der Grundlage einer separaten Publikation zum Studiendesign von Bassuk et al.⁸ vorgenommen werden.

6.5.1.2 Literaturoauswertung zur Risikofragestellung

Die Darstellung der Ergebnisse der Literaturoauswertung zur Fragestellung „Gibt es bei Personen ohne koronare Vorerkrankung einen deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen?“ gliedert sich in drei Abschnitte: Zuerst werden die wichtigsten Charakteristika (Fragestellung, Patientenpopulation der eingeschlossenen Studien, Evidenzbasis, Schlussfolgerungen) der elf eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten zusammenfassend beschrieben. Im darauf folgenden Abschnitt schließen sich die Beschreibung und qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse der 21 in die Reviews eingeschlossenen Primärstudien an. Im dritten Abschnitt schließlich erfolgt die Darstellung der Ergebnisse von zwölf Einzelstudien, deren Ergebnisse, aufgrund ihres neueren Publikationsdatums, nicht in den Auswertungen der systematischen Übersichten enthalten sind.

Detailangaben zu Reviews, den dort eingeschlossenen Primärarbeiten sowie den Einzelstudien finden sich in Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18 und Tabelle 19 im Anhang.

Systematische Reviews

Elf systematische Übersichtsarbeiten befassen sich mit der Fragestellung, ob erhöhte Hcy-Plasmaspiegel als Risikofaktor oder -indikator für eine KHK zu werten sind (s. Tabelle 4). In vier Übersichtsarbeiten^{15, 25, 26, 89} ist dies die alleinige Fragestellung, in den übrigen sieben Reviews werden auch andere Zielerkrankungen wie Schlaganfälle, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder „Alterserkrankungen“ allgemein betrachtet.

Die in den Beschreibungen angegebenen Scores für methodische Qualität beziehen sich auf die Bewertung der systematischen Reviews mit dem Instrument der GSWG-TAHC. Bei optimaler Qualität sind mit diesem Instrument 21 Punkte, in Arbeiten ohne Metaanalyse 18 Punkte zu erreichen.

Tabelle 4: Systematische Übersichtsarbeiten zum Stellenwert des Hcy als Risikofaktor für eine KHK

Nr.	Autoren	Titel
1	Kuo HK, Sorond FA, Chen JH et al. 2005	The role of homocysteine in multisystem age-related problems: A systematic review
2	Ford ES, Smith SJ, Stroup DF et al. 2002	Homocysteine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies
3	The Homocysteine Studies Collaboration 2002	Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis
4	Wald DS, Law M, Morris JK 2002	Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis
5	Booth GL, Wang EEL with the Canadian Task Force 2002	Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events
6	Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B et al. 2000	Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis
7	Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ et al. 2000	Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: Causal or casual?
8	Taylor BV, Oudit GY, Evans M 2000	Homocysteine, vitamins, and coronary artery disease: Comprehensive review of the literature
9	Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA et al. 2000	The controversy over homocysteine and cardiovascular risk
10	Eikelboom JW, Lonn E, Genest J et al. 1999	Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence
11	Danesh J, Lewington S 1998	Plasma homocysteine and coronary heart disease: Systematic review of published epidemiological studies

In chronologischer Ordnung

Hcy = Homocystein. KHK = Koronare Herzkrankheit.

Das systematische Review von Kuo et al.⁵⁰ untersucht die Rolle des Hcy bei der Entstehung von typischen „Alterserkrankungen“ (z. B. kognitive Funktionsstörungen, Demenz). Die Literaturrecherche in der MEDLINE-Datenbank deckt den Zeitraum von 1966 bis 2004 ab, weitere relevante Arbeiten werden aus vorliegenden Quellennachweisen identifiziert („footnote chasing“). Die Informationszusammenfassung erfolgt rein qualitativ. Die methodische Qualität der Übersichtsarbeit liegt im Vergleich zu den anderen Arbeiten allerdings eher im unteren Bereich (Score = 9).

Zur Frage der Rolle des Hcy bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen werden acht prospektive Kohortenstudien in die Übersicht eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Hcy als Prädiktor für kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, kardiale Mortalität und KHK gelten kann. Eine quantitative Risikoschätzung wird nicht angegeben.

Die systematische Übersichtsarbeit von Ford et al.³⁵ untersucht den Zusammenhang von erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Schlaganfällen. Die Literaturrecherche erfolgt dafür in elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, SciSearch) und wird um eine Handsuche in den „Dissertation-Abstracts“ von 1999 ergänzt. Eingeschlossen sind Fall-Kontroll-, Kohorten- und in Kohortenstudien „eingebettete“ Fall-Kontrollstudien, deren methodische Qualität von den Autoren systematisch bewertet wird. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind metaanalytisch zusammenfasst. Die methodische Qualität der Übersichtsarbeit erreicht einen Punktwert von 19.

Als gepooltes Ergebnis der zehn eingebetteten Fall-Kontrollstudien wird ein OR = 1,23 (95 % KI: 1,07-1,41) für das Auftreten von koronaren Ereignissen bei einem Anstieg des Plasma-Hcy-Spiegels um 5 µmol / l berichtet. Das gepoolte Ergebnis aus den beiden eingeschlossenen Kohortenstudien beträgt OR = 1,06 (95 % KI: 0,99-1,13). Die Autoren formulieren Forschungsbedarf für weitere prospektive epidemiologische bzw. klinische Studien zur endgültigen Klärung der Fragestellung.

Die Autoren der „Homocysteine Studies Collaboration“⁹⁰ untersuchen ebenfalls den Zusammenhang zwischen Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für ischämische Herzerkrankungen und / oder Schlaganfall. Ihre Recherche betrifft den Zeitraum von 1966 bis 1999 und wird in der MEDLINE-Datenbank und als Handsuche („footnote chasing“) durchgeführt. Insgesamt konnte die „Homocysteine Studies

Collaboration“ die Ergebnisse aus zwölf prospektiven Studien einer kombinierten Auswertung unterziehen. Dabei beruht die Analyse auf von den Autoren beschafften Originaldaten. Hierdurch wird die konsistente Berücksichtigung von Confoundern in der metaanalytischen Zusammenfassung ermöglicht. Die methodische Qualität dieser Arbeit erreicht einen Wert von 18.

Die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassungen sind als OR für eine Senkung der Hcy-Plasmawerte um 3 $\mu\text{mol} / \text{l}$ angegeben. Für das Auftreten von ischämischen Herzerkrankungen wird in den für kardiale Risikofaktoren adjustierten Analysen ein gepooltes OR 0,83 (95 % KI: 0,77-0,89) errechnet [Das gepoolte OR für retrospektive Studien mit Populationskontrollen beträgt 0,67 (95 % KI: 0,62-0,71), für retrospektive Studien mit anderen Kontrollen OR = 0,73 (95 % KI: 0,64-0,83)]. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass der Prädiktorstatus von Hcy für die Entwicklung einer KHK, wenn überhaupt vorhanden, bei weitem nicht so deutlich ist, wie bisher angenommen.

Die Arbeit von Wald et al.¹⁰³ untersucht zum einen die Beziehung zwischen verschiedenen, den Hcy-Abbau regulierenden genetischen Varianten und kardiovaskulären Erkrankungen, zum anderen die Relation zwischen erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem Auftreten von ischämischen Herzerkrankungen bzw. Schlaganfällen. Diese Übersichtsarbeit (Methodische Qualität = 15) zeichnet sich vor allem durch eine umfangreiche Literaturrecherche in elektronischen Datenbanken (MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Cochrane Library, PsycINFO, ClinPSYC) bis zum Publikationstermin Oktober 2001 aus. Die Ergebnisse von homogenen Einzelstudien sind metaanalytisch zusammengefasst dargestellt.

Für die prospektiven Untersuchungen ergeben die adjustierten metaanalytischen Berechnungen für einen Anstieg des Hcy-Blutspiegels um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$ ein gepooltes OR = 1,32 (95 % KI: 1,19 bis 1,45) für das Erleiden eines kardiovaskulären Ereignisses. Die Autoren schließen auf eine kausale Rolle des Hcy bei der Entstehung der KHK.

Das Ziel des Reviews von Booth et al.¹⁵ besteht in der Erarbeitung einer Evidenzgrundlage für die Entwicklung einer Leitlinie für das Screening und die Behandlung einer Hyperhomozysteinämie im Kontext der Diagnostik und Behandlung der KHK. Durch eine MEDLINE-Recherche für den Zeitraum von 1966 bis 1999, einem Abgleich der vorliegenden Referenzen sowie einer erweiternden Handsuche konnten die Autoren eine Vielzahl von retrospektiven Fall-Kontroll-, acht eingebettete Fall-Kontroll- und fünf prospektive Kohortenstudien finden, die Aussagen zum Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für KHK machen. Eine metaanalytische Ergebniszusammenfassung ist nicht durchgeführt worden. Die Bewertung der methodischen Qualität der Übersichtsarbeit ergibt einen Wert von elf.

Vor dem Hintergrund der überwiegend negativen Studienergebnisse kommen Booth et al.¹⁵ zu dem Schluss, dass nur unzureichende Evidenz für die Empfehlung eines regulären Screenings vorliegt. Dies gilt sowohl für Gesunde als auch für Risikopopulationen.

Die systematische Übersicht von Cleophas et al.²⁵ schließt 33 Referenzen ein, in denen der Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht wird. Die Recherchen sind für den Zeitraum 1976 bis 1999 in der MEDLINE-Datenbank angelegt. Die Ergebnisse sind entsprechend ihres Studiendesigns (prospektive Fall-Kontrollstudien) metaanalytisch gepoolt dargestellt. Die methodische Qualität der Arbeit wird mit zwölf bewertet.

Die Metaanalysen der elf Kohortenstudien ergeben ein gepooltes OR = 1,49 (95 % KI: 1,33-1,67), für die 22 Fall-Kontrollstudien wird ein gepooltes OR = 1,62 (95 % KI: 1,50-1,74) ermittelt. Die Autoren, die keinerlei Selektion der Studien nach Studienpopulation, Studiendauer oder anderen Kriterien vorgenommen haben, weisen bei der Interpretation allerdings auf die vorliegende signifikante Heterogenität der eingeschlossenen Studien hin. Weiterhin geben Funnel-Plot-Analysen Hinweise auf einen erheblichen „Publication-Bias“: Kleine Studien mit indifferenten oder negativen Ergebnissen sind demzufolge im Studienpool nicht enthalten. Die Autoren folgern, dass die Rolle des Hcy derzeit, vor allem vor dem Hintergrund des „Publication-Bias“, als kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse nicht als gesichert gelten kann und postulieren weiteren Forschungsbedarf.

Die systematische Übersicht von Christen et al.²³ überschaut den Publikationszeitraum von 1966 bis 1998 (MEDLINE-Recherche, Handsuche, Referenzabgleich). Zur Fragestellung der Risikoprädiktion erhöhter Hcy-Blutspiegel für koronare Ereignisse werden sechs eingebettete Fall-Kontroll- und eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Obwohl ursprünglich metaanalytische Ergebniszusam-

menfassungen geplant waren, muss letztendlich darauf verzichtet werden, da die Studien sich als zu heterogen präsentieren. Der methodische Qualitätsscore dieser Übersichtsarbeit beträgt 13.

Die Autoren interpretieren die Studienergebnisse dahingehend, dass derzeit ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Blutspiegeln und kardiovaskulären Ereignissen nicht zweifelsfrei belegbar ist.

In die Übersicht von Taylor et al.⁸⁹ sind zur Fragestellung eines Zusammenhangs von erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem kardiovaskulären Risiko, nach Recherchen in MEDLINE (1976 bis 1999), 13 prospektive Studien eingeschlossen. Auch diese Autoren verzichten auf ein metaanalytisches Poolen der Ergebnisse wegen vorliegender Heterogenität der Studien. Die methodische Bewertung der Arbeit ergibt elf Scorepunkte.

Von den analysierten Studien zeigen acht einen positiven und fünf keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Als Fazit wird ein generelles Hcy-Screening von den Autoren nicht empfohlen.

Bei der Arbeit von Ueland et al.⁹⁴ handelt es sich um eine Aktualisierung einer älteren Arbeit¹⁹. Eingeschlossen sind zwischen 1988 bis 1999 publizierte Studien, die über eine MEDLINE-Abfrage, einer erweiterten Handsuche sowie dem Abgleich vorliegender Referenzen ausfindig gemacht worden sind. Zur Fragestellung der Assoziation von Hcy-Blutspiegel und kardiovaskulärem (KHK, Schlaganfall) Risiko sind 14 prospektive Studien zu beachten. Die Ergebnisse sind metaanalytisch zusammengefasst. Die methodische Bewertung der Arbeit ergibt 14 Punkte.

Die gepoolte Analyse der Ergebnisse von prospektiven Studien ergibt ein OR von 1,20 (95 % KI: 1,14-1,25) für eine Erhöhung des Plasmahomozystein um 5 µmol / l. Die Autoren schließen eine Rolle des Hcy als kausalen Risikofaktor für KHK nicht aus, verweisen jedoch auf die Notwendigkeit von randomisierten kontrollierten Therapieversuchen um diese Annahme zu erhärten.

Die systematische Übersicht von Eikelboom et al.³⁰ zum Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und kardiovaskulärem Risiko (KHK, Schlaganfall) schließt elf prospektive Studien ein. Die Literaturrecherche umfasst den Zeitraum von 1965 bis 1999, weiterhin wurden Handsuchen und Referenzabgleiche durchgeführt. Aufgrund signifikanter Heterogenität zwischen den Einzelstudien wird auch hier auf das Poolen von Ergebnissen verzichtet. Die methodische Qualität der Übersicht wird mit zehn beurteilt.

Nach Darstellung der Autoren werden in sechs Studien signifikante, positive Assoziationen (zwischen Hcy-Werten und kardiovaskulären Ereignissen) nachgewiesen, während fünf andere Arbeiten (ebenfalls prospektiv) nur sehr geringe bzw. keine Assoziationen finden können. Die Autoren verweisen, angesichts der inkonsistenten Ergebnisse ebenfalls auf die Notwendigkeit, einen kausalen Zusammenhang von erhöhten Hcy-Plasmaspiegeln durch Evidenz aus randomisierten kontrollierten Therapiestudien (mit Folsäure, Vitamin B 6 und Vitamin B 12) zu untermauern.

In der ältesten eingeschlossenen Übersichtsarbeit²⁶ zum Risikofaktorstatus von Hcy bei der Entstehung einer KHK sind weder die Literaturrecherche, noch die Bewertung der Qualität von eingeschlossenen Studien transparent dokumentiert. Die Ergebnisse von 22 Einzelstudien sind metaanalytisch, dem Studiendesign entsprechend gruppiert, zusammengefasst. Methodische Mängel dieser Arbeit führen zu einem Qualitätsscore von zwölf.

Die Autoren geben laut ihren gepoolten Berechnungen folgende Risiken für koronare Ereignisse (Anstieg Hcy = 5 µmol / l) an: OR = 1,9 (95 % KI: 1,6-2,3) für retrospektive Studien, OR = 1,6 (95 % KI: 1,4-1,7) für retrospektive Studien mit Populationskontrollen sowie OR = 1,3 (95 % KI: 1,1-1,5) für prospektive Studien. Die Autoren stellen fest, dass diese Assoziationen nach Adjustierung für relevante Risikofaktoren kleiner werden und gehen weiterhin davon aus, dass die Ergebnisse retrospektiver Untersuchungen systematisch verzerrt sind. Die ursprüngliche Fragestellung wird von ihnen letztendlich nicht eindeutig beantwortet. Stattdessen wird weiterer Forschungsbedarf (Metaanalyse aus individuellen Patientendaten, weitere prospektive Studien) formuliert.

Eine detaillierte Beschreibung der jeweils eingeschlossenen Reviews bietet Tabelle 15 im Anhang.

Zusammenfassung

Die Analyse der elf systematischen Übersichtsarbeiten liefert kein eindeutiges Bild zum Zusammenhang von erhöhten Hcy-Blutspiegeln und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Lediglich ein Review mit Metaanalyse¹⁰³ kommt aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse zu der Schluss-

folgerung, dass erhöhte Hcy-Blutspiegel als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK zu werten sind. Aus zwei weiteren Reviews^{50, 90}, darunter einer mit einer Metaanalyse auf Einzeldatenniveau, ist zu schließen, dass erhöhte Hcy-Blutspiegel allenfalls als Prädiktor für eine KHK gelten können, aber bei weitem nicht so deutlich, wie bisher angenommen.

Die übrigen acht Übersichten kommen zu indifferenten Aussagen. Als schwer interpretierbar werden vor allem die zu großen Teilen widersprüchlichen Ergebnisse aus Fall-Kontroll- und prospektiven Kohortenstudien sowie die Heterogenität (hinsichtlich Studienpopulation, Expositionsbestimmung, Studiendauer, Zielgrößen und Adjustierungen für Confounder) der Primärmaterialien betrachtet. Vor diesem Hintergrund verzichteten vier der Reviews mit indifferenten Ergebnissen^{15, 23, 26, 89} auf das metaanalytische Poolen der Primärstudienresultate. Forschungsbedarf wird für weitere prospektive Untersuchungen und vor allem randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zur Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs formuliert.

Auswertung der Primärliteratur

Die elf Übersichtsarbeiten zum Zusammenhang von kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Hcy-Blutspiegeln beruhen auf insgesamt 21 Studien – sechs prospektiven Kohorten- und 15 sogenannten eingebetteten Fall-Kontrollstudien (s. Tabelle 5). Allerdings macht kein einzelnes Review Aussagen über alle Studien, vielmehr wird immer über variable Kombinationen berichtet. Beide Studiendesigns haben gemeinsam, dass die Bestimmung der Exposition (Messung der Hcy-Blutspiegel) vor der Entwicklung des Zielereignisses erfolgt ist und dass die Vergleichspersonen aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Sowohl Fälle als auch Kontrollen der eingebetteten Fall-Kontrollstudien stammen aus der Studienpopulation einer prospektiven Kohortenstudie. Diese Bedingungen sind bei konventionellen Fall-Kontrollstudien nicht erfüllt.

Tabelle 5: Verteilung von Primärstudien auf die systematischen Übersichtsarbeiten

Reviews	Kuo 2005	Ford 2002	THSC 2002	Wald 2002	Booth 2000	Cleophas 2000	Christen 2000	Taylor 2000	Ueland 2000	Eikelboom 1999	Danesh 1998
Kohortenstudien											
Nurk 2002	X										
Vollset 2001	X			X							
Bostom 1999	X		X	X	X				X		
Kark 1999	X			X					X		
Stehouwer 1998	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Ubbink 1998		X	X		X				X		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien											
Fallon 2001				X							
Knekt 2001				X							
Voutilainen 2000				X							
Bots 1999	X	X	X	X	X			X	X	X	
Ridker 1999	X			X					X		
Whincup 1999		X	X	X					X		
Folsom 1998		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Wald 1998		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evans 1997		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Verhoef 1997			X	X	X	X	X	X		X	
Chasan 1996			X			X	X	X		X	
Arnesen 1995		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alfthan 1994		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Israelson 1993			X								
Stampfer 1992		X	X	X	X			X	X	X	X

Details zu den Studien (Studienpopulation, Definition der Exposition – Hcy-Blutspiegel -, Zielgrößen, Ergebnisse) können Tabelle 16 und Tabelle 17 im Anhang entnommen werden.

Prospektive Kohortenstudien

Lediglich eine prospektive Kohortenstudie berichtet Ergebnisse für Populationen ohne vorbestehende KHK. Nurk et al.⁶⁴ finden in ihrer „Hordaland Homocysteine Study“ für Probanden im Alter zwischen 65 bis 67 Jahren bei Studieneinschluss nach 5,3 Jahren Beobachtungsdauer ein signifikant erhöhtes Hazard Ratio (HR) für Krankenhausaufnahmen (HRR) wegen kardiovaskulärer Ereignisse für die vierte Quintile der Hcy-Plasmaspiegel (15 bis 19,9 $\mu\text{mol} / \text{l}$): 1,64 (95 % KI: 1,14-2,36). Das Risiko ist für Probanden in der obersten Quintile ($> 20 \text{ mol} / \text{l}$) nicht mehr signifikant (HRR = 1,19, 95 % KI: 0,68-2,10). In der gleichen Studie werden für die bevölkerungsbezogene Gesamtkohorte (einschließlich KHK-Patienten) und für die Gruppe der KHK-Patienten erhöhte HRR ab der dritten Quintile ($> 12 \text{ mmol} / \text{l}$) des Hcy-Plasmaspiegels 1,34 (95 % KI: 1,05-1,71) und 1,66 (95 % KI: 1,15-2,40) berichtet. Für die Altersgruppe 40 bis 42 Jahre ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des Hcy-Plasmaspiegels und Krankenhausbehandlung wegen KHK nachweisbar. Alle Analysen sind für die Einflüsse von Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes, Cholesterinblutspiegel und systolischen Blutdruck adjustiert.

Ähnliche Ergebnisse (positive Zusammenhänge ab der dritten Quintile der Hcy-Plasmaspiegel) werden in der Vier-Jahresauswertung der „Hordaland Homocysteine Study“ (populationsbezogene Stichprobe, Altersgruppe: 65 bis 67 Jahre) auch für die Zielgrößen Gesamtmortalität (HR = 1,49, 95 % KI: 1,28-1,72) und kardiovaskuläre Mortalität (HR = 1,5, 95 % KI: 1,21-1,85) von Vollset et al.⁹⁹ berichtet. Die HRR-Angaben beziehen sich dabei auf einen Anstieg der Plasma-Hcy-Konzentration um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$. Zusätzlich zu oben genannten Einflussgrößen ist für diese Analyse für körperliche Aktivität adjustiert worden. Auch die Ergebnisse einer „Framingham“- Datenauswertung¹⁷ berichten für eine bevölkerungsbezogene Stichprobe (59 bis 91 Jahre) nach zehn Jahren Beobachtungsdauer in adjustierten Analysen erhöhte HR = 1,54 (95 % KI: 1,31-1,82) für Gesamtmortalität und 1,52 (95 % KI: 1,16-1,98) für kardiovaskuläre Mortalität für Probanden mit Hcy-Plasmaspiegeln oberhalb der dritten Quartile ($> 14,26 \mu\text{mol} / \text{l}$). Ebenfalls Ergebnisse in der gleichen Größenordnung werden von Kark et al.⁴⁵ berichtet.

Dagegen konnten die beiden Studien an rein männlichen, bevölkerungsbezogenen Studienpopulationen von Stehouwer et al.⁸⁷ (Alter: 64 bis 84 Jahre, zehn Jahre Nachbeobachtung) und Ubbink et al.⁹³ („Caerphilly Cohort Study“, Alter: 50 bis 64 Jahre, fünf Jahre Nachbeobachtung) in adjustierten Analysen keine erhöhten Risiken für Myokardinfarkte bzw. kardiovaskuläre Mortalität nachweisen. Die Vergleiche finden dabei zwischen dem obersten und dem niedrigsten Terzil bzw. Quintil der Hcy-Plasmaspiegel statt. Eine weitere Auswertung von Zehn-Jahresdaten der „Caerphilly Cohort Study“ als eingebettete Fall-Kontrollstudie konnte ebenfalls kein erhöhtes KHK-Risiko (OR = 1,07, 95 % KI: 0,93-1,24) in Abhängigkeit von den Plasma-Hcy-Spiegeln (Erhöhung um 1 SD) nachweisen³².

Eingebettete Fall-Kontrollstudien

Die Ergebnisse von Nurk et al.⁶⁴ (positive Risikoassoziation bei KHK-Patienten, aber nicht bei primär herzgesunden Probanden) werden bestätigt durch die Ergebnisse einer nach vorbestehendem KHK-Krankheitsstatus differenzierten Fall-Kontrollauswertung innerhalb einer finnischen Kohortenstudie^{48, 49}. Zwei weitere eingebettete Fall-Kontrollstudien^{34, 96}, die Probanden mit vorbestehender KHK aktiv aus den Auswertungen ausschließen, finden ebenfalls kein mit erhöhten Plasma-Hcy-Konzentrationen einhergehendes KHK-Risiko.

Studien ohne expliziten Ausschluss von Probanden mit vorbestehender KHK kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Kein Zusammenhang zwischen Höhe des Hcy-Blutspiegels und dem Auftreten von koronaren Erkrankungen / Ereignissen ließ sich in den Arbeiten von Voutilainen et al.¹⁰¹ („Kuopio Ischaemic Heart Disease Study“ - KIHD); Fälle: akute Koronarereignisse, (Nachbeobachtung: 8,11 Jahre), Evans et al.³¹ (MRFIT-Studie, Fälle: Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle, Nachbeobachtung: elf bis 17 Jahre), Chasan-Taber et al.²¹ („Physicians Health Study“, Fälle: tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte, Nachbeobachtung: 7,5 Jahre), Alfthan et al.⁴ („North Karelia Study“, Fälle: Myokardinfarkt, Nachbeobachtung: neun Jahre) und der Pilotstudie von Israelson et al.⁴³ finden.

Ein marginaler Zusammenhang wird in der Arbeit von Bots et al.¹⁸ („Rotterdam Study“, Fälle: Myokardinfarkt, Nachbeobachtung: 2,7 Jahre) mit einem OR von 1,06 (95 % KI: 1,02-1,11) für einen Anstieg der Plasma-Hcy-Konzentration von 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$ berichtet. In der gleichen Größenordnung liegen

die Ergebnisse von Whincup et al.¹⁰⁵ („British Regional Heart Study“, Fälle: Myokardinfarkt, Nachbeobachtung: 12,8 Jahre). Hier beträgt das OR 1,15 (95 % KI: 1,00-1,32).

Deutlich positive Zusammenhänge von koronaren Ereignissen und erhöhten Plasma-Hcy-Konzentrationen finden sich in zwei Fall-Kontrollauswertungen von Ridker et al.^{70, 71} („Women’s Health Study“, Fälle: kardiovaskuläre Ereignisse (KHK-Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall, PTCA oder CABG) Nachbeobachtungsdauer: drei Jahre). Hier beträgt das OR für das Erleiden irgendeines kardiovaskulären Ereignisses 2,0 (95 % KI: 1,1-3,8) für Personen mit Hcy-Plasmaspiegeln in der obersten Quartile. Auch die Analysen von Wald et al.¹⁰⁴ („BUPA-Study“, Fälle: kardiovaskuläre Todesfälle, Nachbeobachtungsdauer: 8,7 Jahre) berichten ein OR von 1,33 (95 % KI: 1,22-1,59) für einen Anstieg der Plasma-Hcy-Konzentrationen um 5 µmol / l. Die Auswertung von Arnesen et al.⁵ („Tromso“-Studie, Fälle: tödliche und nicht-tödliche KHK-Ereignisse, Nachbeobachtungsdauer: 2,5 Jahre) findet ein OR von 1,35 (95 % KI: 1,05-1,65) für einen Anstieg der Hcy-Plasmakonzentration um 4 µmol / l. Der stärkste Zusammenhang wird in den frühesten Auswertungen der „Physician’s Health Study“⁸⁴ berichtet (Fälle: Herzinfarkt, kardiovaskuläre Todesfälle, Nachbeobachtungsdauer: fünf Jahre): OR von 3,4 (95 % KI: 1,3-8,8) für Hcy-Werte oberhalb der 95. Perzentile.

Zusammenfassung

Aufgrund der erheblichen Heterogenität der Studien (insbesondere der variablen Angaben zur Exposition, Studiendauer, Zielgrößen und Angaben zu berücksichtigen Störgrößen) wird auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse verzichtet. Die folgenden zusammenfassenden Tabellen (Tabelle 6, Tabelle 7) geben nur einen groben Überblick über die Richtung der in den Studien gefundenen Zusammenhänge zwischen Plasma-Hcy-Konzentration und dem Auftreten koronarer Erkrankungen / Ereignisse.

Tabelle 6: Ergebnisse der den Reviews zugrundeliegenden prospektiven Kohortenstudien

Referenz	Risikoerhöhung	Marginale Risikoerhöhung	Keine Risikoerhöhung
Prospektive Kohortenstudien, Population <u>ohne</u> koronare Vorerkrankung			
Nurk 2002 ¹			+
Nurk 2002 ²			+
Prospektive Kohortenstudien, Population <u>mit</u> koronarer Vorerkrankung			
Nurk 2002 ¹	+		
Nurk 2002 ²		+	
Prospektive Kohortenstudien, unselektierte, bevölkerungsbezogene Population, Männer			
Stehouwer 1998			+
Ubbink 1998			+
Prospektive Kohortenstudien, unselektierte, bevölkerungsbezogene Population, beide Geschlechter			
Nurk 2002	+		
Vollset 2001	+		
Bostom 1999	+		
Kark 1999	+		
¹ Probandenalter 65 bis 67 Jahre			
² Probandenalter 40 bis 42 Jahre			

Tabelle 7: Ergebnisse der den Reviews zugrundeliegenden eingebetteten Fall-Kontrollstudien

Referenz	Risikoerhöhung	Marginale Risikoerhöhung	Keine Risikoerhöhung
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, Probanden mit vorbestehender KHK ausgeschlossen, Männer			
Knekt 2001b			+
Verhoef 1997			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, Probanden mit vorbestehender KHK ausgeschlossen, Frauen			
Knekt 2001a			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, Probanden mit vorbestehender KHK ausgeschlossen, beide Geschlechter			
Folsom 1998			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, nur Probanden mit vorbestehender KHK, Männer			
Knekt 2001b	+		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, nur Probanden mit vorbestehender KHK, Frauen			
Knekt 2001a	+		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, Männer			
Fallon 2001			+
Wald 1998	+		
Chasan-Taber 1996			+
Stampfer 1992	+		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, Frauen			
Ridker 1999; 2000	+		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, beide Geschlechter			
Voutilainen 2000			+
Bots 1999		+	
Whincup 1999		+	
Evans 1997			+
Alfthan 1994			+
Arnesen 1995	+		
Israelson 1993			+

KHK = Koronare Herzerkrankung.

Auswertung der Einzelstudien

Nach Redaktionsschluss für die systematischen Übersichtsarbeiten sind weitere fünf prospektive Kohortenstudien und sieben eingebettete Fall-Kontrollstudien publiziert worden. Details zu den Studien (Studienpopulation, Definition der Exposition – Hcy-Blutspiegel -, Zielgrößen, Ergebnisse) können Tabelle 18 und Tabelle 19 im Abschnitt 0 im Anhang entnommen werden.

Die Bewertung der methodischen Studienqualität erfolgt mit der spezifizierten Checkliste 2a der GSWG-TAHC (vgl. Abschnitt 8.2). Mit dem Instrument sind maximal 18 Punkte zu erreichen.

Prospektive Kohortenstudien

Die Publikationen von Virtanen et al.^{97, 98} und Voutilainen et al.¹⁰² präsentieren weitere Ergebnisse der prospektiven bevölkerungsbezogenen KIHD-Studie an Männern mittleren Alters in Ostfinnland. Personen mit vorbestehender KHK zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sind aus den Auswertungen aktiv ausgeschlossen. Hinsichtlich der Zielgröße „kardiovaskuläre Todesfälle“ berichten Virtanen et al. nach 10,8 Jahren Beobachtungsdauer ein HR von 1,8 (95 % KI: 1,02-3,19) für Personen mit Hcy-Plasmaspiegeln in der obersten Terzile (> 11,3 µmol / l) gegenüber dem Rest der Kohorte. In den Analysen sind Adjustierungen für Alter, systolischen Blutdruck, LDL-Cholesterinspiegel und dem Untersuchungszeitraum vorgenommen worden. Voutilainen et al. konnten dagegen in ihrer Auswertung nach 7,7 Jahren Nachbeobachtungsdauer kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten für die Gruppe mit den höchsten Hcy-Plasmaspiegeln nachweisen. Neben den oben genannten Faktoren sind ihre Analysen weiterhin adjustiert für Raucherstatus, HDL-Cholesterinspiegel und BMI. Die methodische Qualität beider Publikationen wird mit 14 Punkten bewertet.

Zylberstein et al.¹¹² präsentieren eine Auswertung der „Prospective Study of Women in Gothenburg“ nach 24 Jahren Nachbeobachtungsdauer. Aus der Auswertung der bevölkerungsbezogenen weiblichen Stichprobe sind lediglich Probandinnen ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Eingangs-

untersuchung bereits einen Herzinfarkt erlitten haben. Die Autoren finden für diese Population ein relatives Risiko (RR) von 1,86 (95 % KI: 1,06-3,26) für das Auftreten von Myokardinfarkten und ein RR von 5,14 (95 % KI: 2,2-11,92) für das Auftreten von tödlichen Myokardinfarkten für Probandinnen mit Plasma-Hcy-Konzentrationen in der höchsten Quintile gegenüber der übrigen Kohorte. In den Analysen sind Adjustierungen für Alter, Raucherstatus, BMI, Cholesterinspiegel, Blutdruck, Vitamin B 12, Folat- und Kreatininspiegel sowie Kaffeekonsum durchgeführt worden. Die methodische Studienqualität wird mit 15 Punkten bewertet.

Becker et al.¹¹ präsentieren ebenfalls eine Auswertung aus einer prospektiven Kohortenstudie („Hoorn“-Studie). Dabei wird der Zusammenhang von Hcy-Plasmaspiegeln und dem Auftreten von tödlichen und nicht-tödlichen Koronareignissen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren in zwei Subgruppen erörtert: Typ-II-Diabetiker und Nicht-Diabetiker zu Studienbeginn. Dabei konnte für die Gruppe der Diabetiker ein HR von 1,28 (95 % KI: 1,02-1,58) für einen Anstieg der Plasma-Hcy-Konzentration um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$ errechnet werden. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker hat das Hcy keinen Einfluss auf die Entwicklung koronarer Ereignisse (HR = 0,86; 95 % KI: 0,52-1,41 / Anstieg je 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$). Die methodische Qualität der Arbeit erreicht 14 Punkte.

In der von Vasan et al.⁹⁵ berichteten Auswertung von Daten aus der Framingham-Studie wird der Zusammenhang von Plasma-Hcy-Konzentrationen und der Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz berichtet. Für die Gesamtkohorte (lediglich Personen mit vorbestehendem Herzinfarkt ausgeschlossen) wird nach sieben Jahren Nachbeobachtungsdauer für Frauen mit Hcy-Plasmaswerten oberhalb des Medians (> 11,7 $\mu\text{mol} / \text{l}$) ein HR von 1,93 (95 % KI: 1,19-3,14), für Männer von 1,84 (95 % KI: 1,06-3,17) berichtet. Alle Analysen sind adjustiert für Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, antihypertensive Medikation, Diabetes, Cholesterin, HDL, BMI, Alkoholgenuss und Kreatinin. Die Ergebnisse bleiben in der gleichen Größenordnung, wenn Personen mit vorbestehender KHK ausgeschlossen werden. Die methodische Qualität der Studie erreicht einen Punktwert von 14.

Ridker et al.⁷¹ untersuchen den Zusammenhang von Plasma-Hcy-Konzentrationen und tödlichen sowie nicht-tödlichen koronaren Ereignissen in einer randomisierten kontrollierten Therapiestudie (AFCAPS / TexCAPS; Lovastatin vs. Placebo). Für die gesamte Studienpopulation zeigt sich in adjustierten Analysen ein positiver Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmakonzentration und kardialen Ereignissen (RR = 1,70, 95 % KI: 1,09-2,64) für Hcy-Werte in der obersten Quartile (> 13,52 $\mu\text{mol} / \text{l}$) vs. der ersten Quartile (< 9,34 $\mu\text{mol} / \text{l}$). Neben Geschlecht, Alter, Ehestatus, Hypertonie, Raucherstatus, Familienanamnese, CRP und Lipidprofil ist in den Analysen auch für die Zugehörigkeit zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe adjustiert worden. Die methodische Qualität der Arbeit wird mit zwölf Punkten bewertet, in erster Linie wegen ungenauer bzw. fehlender Angaben.

Eingebettete Fall-Kontrollstudien

Unter den eingebetteten Fall-Kontrollstudien sind wieder zwei Arbeiten zu finden, in denen Probanden mit vorbestehender KHK zu Studienbeginn von den Analysen ausgeschlossen sind: De Bree et al.²⁸ („Dutch Cohort Study“; Fälle: kardiovaskuläre Todesfälle; Nachbeobachtungszeitraum: 15 Jahre) und Lind et al.⁵⁴ („Malmö Study“, nur Männer; Fälle: Myokardinfarkt; Nachbeobachtungszeitraum: 17 Jahre). Das Alter der Probanden ist mit 20 bis 59 Jahren bzw. 38 bis 61 Jahren bei Studieneinschluss vergleichsweise jung. In beiden Studien kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fallstatus und Hcy-Plasmakonzentration (berichtet als Anstieg der Plasmakonzentration um 5 bzw. 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$) nachgewiesen werden. Während in der Studie von Lind et al.⁵⁴ rohe Werte berichtet werden, sind die Analysen von De Bree et al.²⁸ hinsichtlich Alter, Studienzentrum, Hypertonie, HDL-Spiegel, Gesamtcholesterinspiegel, Raucherstatus und Kreatininspiegel adjustiert. Die methodische Qualität der Arbeit von DeBree et al.²⁸ erreicht 13, die von Lind et al.⁵⁴ elf Punkte.

Eine weitere Auswertung von Daten der „Physicians Health Study“ wird von Albert et al.³ berichtet. Als Fälle werden ausschließlich Männer mit plötzlichem Herztod definiert, als Kontrollen sind nach Alter, Dauer der Studienzugehörigkeit und Raucherstatus gematchte männliche Probanden aus der Kohortenstudie ausgewählt worden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmakonzentration und Fallstatus kann für den 17-jährigen Nachbeobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Die methodische Qualität der Arbeit ist mit zwölf Punkten zu bewerten.

Shai et al.⁸² („Nurses Health Study“; Fälle: Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Todesfall; Nachbeobachtungsdauer: acht Jahre) finden in ihren nach Alter, Rauchstatus, BMI, Familienanamnese, Hypertonie, Diabetes, Hormoneinnahme, körperlicher Aktivität und Alkoholkonsum adjustierten Analysen ein RR

von 1,66 (95 % KI: 1,05-2,64) für Plasma-Hcy-Konzentrationen im obersten vs. dem niedrigsten Quartil der Verteilung. In diese Untersuchung sind ausschließlich Frauen eingeschlossen. Auch diese Publikation erhält zwölf Punkte hinsichtlich der Beurteilung ihrer methodischen Qualität.

Von Hultin et al.⁴² liegen Auswertungen der MONICA- bzw. „Västerbotten Intervention Project“-Kohorten vor, die den Zusammenhang zwischen der Hcy-Konzentration und der Entstehung eines Myokardinfarkts untersuchen. Für 47 Personen, die nach 8,5 Jahren mindestens einen Myokardinfarkt aufweisen, lassen sich die Daten mit 47 Kontrollen abgleichen. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hcy-Konzentrationen und erhöhte Werte zu Studienbeginn sind nicht mit einem erhöhtem Risiko (RR = 1,13, 95 % KI: 0,93-1,38) assoziiert. Die Analysen sind lediglich für den Einfluss des Lebensalters adjustiert worden. Die methodische Qualität der Auswertung kann mit zehn Punkten bewertet werden.

Eine prospektive Erhebung der Hcy-Konzentrationen in Relation zur Entstehung einer KHK liegt von O'Leary et al.⁶⁵ im Rahmen des „Busselton Health Surveys“ vor. Für einen 17-jährigen Nachbeobachtungszeitraum berichten die Autoren ein Risiko (RR) von 1,04 (95 % KI: 0,88-1,24). Adjustierungen werden für die Einflüsse von Alter, Geschlecht, BMI, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, Kreatininspiegel, Diabetes, Hypertonie, systolischem Blutdruck und Raucherstatus vorgenommen. Die Studie erreicht eine methodische Qualität von elf Punkten.

Zusammenfassung

Auch für die kürzlich erschienenen Einzelstudien wird aufgrund erheblicher inhaltlicher und methodischer Heterogenität auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet. Eine grobe Übersicht über die Tendenz der Ergebnisse liefern Tabelle 8 bzw. Tabelle 9.

Tabelle 8: Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien

Referenz	Risikoerhöhung	Marginale Risikoerhöhung	Keine Risikoerhöhung
Prospektive Kohortenstudien, Population ohne koronare Vorerkrankung, Männer			
Virtanen 2005 ¹	+		
Voutilainen 2004 ¹			+
Prospektive Kohortenstudien, unselektierte, bevölkerungsbezogene Population, Frauen			
Zylberstein 2004	+		
Prospektive Kohortenstudien, unselektierte, bevölkerungsbezogene Population, beide Geschlechter			
Becker 2003	+ ³		+ ²
Ramachandrand 2003	+		
Ridker 2002	+		
¹ Gleiche Studienpopulation, unterschiedliche Zielgrößen, unterschiedliche Nachbeobachtungsdauer			
² Nicht-Diabetiker			
³ Diabetiker			

Tabelle 9: Ergebnisse eingebetteter Fall-Kontrollstudien

Referenz	Risikoerhöhung	Marginale Risikoerhöhung	Keine Risikoerhöhung
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, Probanden mit vorbestehender KHK ausgeschlossen, Männer			
Lind 2003			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, Probanden mit vorbestehender KHK ausgeschlossen, beide Geschlechter			
De Bree 2003			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, Männer			
Albert 2002			+
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, Frauen			
Shai 2004	+		
Eingebettete Fall-Kontrollstudien, unselektierte Fälle und Kontrollen, beide Geschlechter			
O'Leary 2004			+
Hultin 2004			+

KHK = Koronare Herzkrankheit.

6.5.1.3 Literaturoberblick zur Therapiefragestellung

Ein wichtiges Kriterium für den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem Risikofaktor und einer Zielgröße besteht im Nachweis der Reversibilität⁴¹. Die kausale Rolle des Hcy bei der Entstehung einer KHK wird gestützt, wenn sich der Nachweis erbringen ließe, dass eine Absenkung eines erhöhten Hcy-Blutspiegels zu einer Verminderung des kardialen Risikos führt. Eine solche Senkung kann bekanntermaßen über die Zufuhr von B-Vitaminen und Folsäure erreicht werden²⁴. Die folgende Literaturoberblick wurde unternommen um zu klären, ob die Gabe von Folsäure und B-Vitaminen auch in der Lage ist, die Rate an klinisch relevanten kardialen Ereignissen (Myokardinfarkten, Angina pectoris, kardiovaskuläre Todesfälle) zu senken. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sind die Auswertungen einer systematischen Literaturoberblick (die die Ergebnisse von zehn RCT, darunter drei Auswertungen der Swiss-Heart-Study (SHS), berichtet) und zwei „Abstract“-Publikationen zu einem weiteren RCT zu analysieren. Dabei schließen alle Studienpopulationen sogenannte Hochrisikopatienten ein (Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Dialysepatienten). Interventionsstudien an Probanden mit erhöhten Hcy-Werten aber ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, konnten in den Literaturrecherchen nicht identifiziert werden.

Der Ergebnisbericht stellt zunächst die systematische Literaturoberblick (Tabelle 10) und die dort eingeschlossenen Studien (deren eingeschlossene Primärpublikationen besorgt und bewertet worden sind) dar und geht anschließend auf die neueste Publikation ein.

Systematische Übersicht

Tabelle 10: Systematische Reviews zur Therapiefragestellung

Nr.	Autoren	Titel
1	Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN et al. 2006	Effect of Folic Acid Supplementation on Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Die Eckdaten der systematischen Literaturoberblick von Bazzano et al.⁹ sind Tabelle 20 im Anhang zu entnehmen. Fragestellung der Übersicht ist, ob durch die Gabe von Folsäure (mit oder ohne Kombination von B-Vitaminen) im Vergleich zu Placebo oder zur Standardversorgung eine Senkung der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen bei Patienten mit vorbestehender KHK und / oder Nierenerkrankung erreicht werden kann. Die Literaturrecherche ist in der MEDLINE-Datenbank für den Publikationszeitraum von 1966 bis Juli 2006 durchgeführt und um Handsuchen sowie Expertenbefragungen ergänzt worden. Eingeschlossen sind die Ergebnisse von zwölf RCT, die Angaben zur Anzahl der im mindestens sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen, KHK, Schlaganfällen und Gesamtmortalität berichten. Die mittleren Plasma-Hcy-Konzentrationen der Studienteilnehmer liegen hier zwischen 11,2 und 50 µmol / l und somit im Bereich der in den Risikostudien berichteten Werte. Insgesamt werden die Daten von etwa 17000 Patienten ausgewertet. Die methodische Qualität der Übersichtsarbeit wird mit einem Punktwert von 18 bewertet. Die eingeschlossenen Studien werden im Folgenden getrennt für die Risikopopulationen „Kardiovaskuläre Vorerkrankungen“ und „Dialysepatienten“ dargestellt. Eine tabellarische Darstellung der Primärarbeiten findet sich in Tabelle 21 und Tabelle 22 im Anhang.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Acht der zwölf eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse von Patienten, die aufgrund einer bereits bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankung einer Hochrisikopopulation für weitere kardiale Ereignisse zugeordnet werden müssen.

In die VISP-Studie⁹² (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) sind insgesamt 3680 Erwachsene (mittleres Alter: 66,3 Jahre) mit vorbestehendem leichtem Schlaganfall eingeschlossen worden. Die Kombination für die Interventionsgruppe (N = 1827) besteht aus 2,5 mg Folsäure + 25 mg B 6 + 0,4 mg B 12 pro Tag, die Kontrollgruppe (N = 1853) erhält vergleichsweise eine extrem niedrige Dosierung: 20 µg Folsäure + 200 µg B 6 + 6 µg B 12 pro Tag. Während der zweijährigen Interventionsdauer sollten alle Studienteilnehmer außerdem bestmögliche medizinische Versorgung erhalten. Die mittleren berichteten Hcy-Plasmakonzentrationen zu Studienbeginn liegen in beiden Gruppen bei 13,4 µmol / l. Bei den hochdosierten Probanden lässt sich zum Zeitpunkt des „Follow-Up“ zwar eine größere Absenkung dieser Werte nachweisen (-2,3 vs. -0,3 µmol / l), signifikante Unterschiede hinsichtlich der klinischen Endpunkte lassen sich jedoch nicht finden: KHK 114 vs. 123 Fälle (p = 0,57); CVD 249 vs. 257 Fälle (p = 0,74); Mortalität 99 vs. 117 Fälle (p = 0,25). In der Subgruppe

von Personen im obersten Drittel der Hcy-Verteilung zu Studienbeginn ($> 14 \mu\text{mol} / \text{l}$) beträgt das RR unter Verumbehandlung ein koronares Ereignis zu erleiden 0,9 (95 % KI: 0,6-1,3).

Die methodische Qualität der Arbeit entspricht einem „Score“ von 17.

Die Ergebnisse der GOES-Studie (Goes Extention Study) werden in zwei Publikationen^{52, 53} berichtet. Eingeschlossen sind Probanden, die eine oder mehrere der folgenden kardialen Vorerkrankungen / Interventionen aufweisen: Myokardinfarkt, Zustand nach PTCA, Zustand nach ACVB oder signifikante Stenosen der Koronararterien ($> 60\%$). 300 Teilnehmer sind der Interventions- (0,5 mg Folsäure täglich) und 293 der Kontrollgruppe (Standardversorgung) randomisiert zugeordnet. Die Interventionsdauer beträgt zwei Jahre und als Endpunkt wird ein kombiniertes Outcome (Gesamtmortalität + Kardiovaskuläre Morbidität) definiert. Während die anfänglichen Hcy-Werte der Interventionsgruppe ($12,0 \mu\text{mol} / \text{l}$) um $2,6 \mu\text{mol} / \text{l}$ gesenkt werden konnten, ist die Konzentration in der Kontrollgruppe ($12,6 \mu\text{mol} / \text{l}$) unverändert geblieben. Eine Reduktion des Risikos für den klinischen Endpunkt ist jedoch auch in dieser Studie nicht nachzuweisen (31 vs. 28 Fälle, RR = 1,05, 95 % KI: 0,63-1,75). Auch für Patienten in der obersten Quartile der Hcy-Verteilung zu Studienbeginn ($> 13,7 \mu\text{mol} / \text{l}$) ist kein Vorteil durch die Folsäuresubstitution erkennbar (RR für das Erleiden des primären Endpunkts: 1,37 (95 % KI: 0,65-2,87).

Der Wert für die methodische Qualität der Studie liegt bei 15.

Die Daten zu NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) werden von Bønaa et al.¹⁴ berichtet. Insgesamt sind 3749 Männer und Frauen unmittelbar nach einem Myokardinfarkt eingeschlossen und anschließend randomisiert folgenden vier Interventionen zugewiesen worden: 1) 0,8 mg Folsäure + 0,4 mg Vitamin B 12 + 40 mg Vitamin B 6 / Tag; 2) 0,8 mg Folsäure + 0,4 mg Vitamin B 12 / Tag; 3) 40 mg Vitamin B 6 oder B 4) Placebo. Über einen Interventionszeitraum von 3,3 Jahren war der Hcy-Plasmaspiegel nur in den beiden Gruppen abgesenkt, die Folsäure und Vitamin B 12 erhalten haben ($-3,6 / -3,1 / 0 / 0,4 \mu\text{mol} / \text{l}$). Klinischer Endpunkt ist eine Kombination aus Reinfarkt, Schlaganfall und / oder plötzlichem Herztod aufgrund einer KHK. Signifikante Senkungen des Risikos sind durch die Gabe von Folsäure und / oder B-Vitaminen bzw. deren Kombination nicht erreicht worden (RR = 1,08, 95 % KI: 0,93-1,25). In der zusammenfassenden Auswertung aller Therapiegruppen gegenüber der Placebogruppe wird sogar ein Trend in Richtung Risikoerhöhung unter Therapie beobachtet (RR = 1,22, 95 % KI: 1,00-1,50).

Die methodische Qualität der Studie wird mit 16 Punkten bewertet.

Ergebnisse der SHS liegen aus drei Publikationen⁷⁸⁻⁸⁰ vor. Der erste Studienteil⁸⁰ umfasst Auswertungen für 205 Patienten nach Koronarangioplastie. Diese sind randomisiert einer Interventions- (N = 105) und einer Kontrollgruppe (N = 100) zugewiesen worden. Die Interventionsgruppe bekommt eine Kombination aus 1 mg Folsäure + 400 $\mu\text{g} / \text{d}$ Vitamin B 12 + 10 mg / d Vitamin B 6; während die Teilnehmer der Kontrollgruppe Placebopräparate erhalten. Die primäre Zielgröße in diesem Studienteil ist die Restenoserate. Nach sechs Monaten Interventionsdauer lässt sich in der Interventions- eine signifikant niedrigere Restenoserate als in der Placebogruppe (19,6 % vs. 37,3 %; $p = 0,01$) nachweisen. Der mittlere Hcy-Plasmaspiegel konnte in der Interventionsgruppe von $11,1$ auf $7,2 \mu\text{mol} / \text{l}$ gesenkt werden.

In der Extensionsstudie⁷⁹ wird über 553 Patienten nach PTCA (inklusive der Patienten aus dem ersten Studienteil) und einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr berichtet. Die Interventions- umfasst in dieser Untersuchung 272 und die Placebogruppe 281 Individuen. Als primärer Endpunkt für diese Auswertung ist das Auftreten von Todesfällen, kardialen Todesfällen, Herzinfarkten, Indikationen zur Revaskularisationstherapie definiert. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums (11,3 Monate) können folgende Veränderungen der Hcy-Konzentrationen festgehalten werden: Interventions- = $-0,53 \text{ mg} / \text{l}$ vs. Kontrollgruppe = $-0,14 \text{ mg} / \text{l}$. Hinsichtlich des primären Endpunktes liegt die Inzidenz in der Interventions- signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe (15,4 % vs. 22,8 %, RR = 0,68, 95 % KI: 0,48-0,96, $p = 0,3$). Schnyder et al.⁷⁹ folgern, dass die Therapie von Patienten nach PTCA mit Folsäure in Verbindung mit Vitamin B 6 bzw. Vitamin B 12 zu einer Risikoreduktion für kardiovaskuläre Komplikationen führt.

Die Studie erhält hinsichtlich ihrer Methodik einen Wert von 17. Es bleibt festzuhalten, dass die statistischen Signifikanzen für die Zielgrößen „Revaskularisierung der Zielläsion“ und „alle Revaskularisierungseingriffe“ erreicht werden konnten. Der Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Zielgrößen (kardiale) Mortalität und Herzinfarkte erreicht hingegen keine statistische Signifikanz.

Eine weitere Publikation von Schnyder et al.⁷⁸ berichtet eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Eingriffen an koronaren Gefäßen mit einem Durchmesser von $\leq 2,9$ mm. In dieser Subgruppe (N = 58 Patienten in der Interventions-; N = 55 Patienten in der Kontrollgruppe) wird nach sechs Monaten ein RR für eine Restenose unter Therapie von 0,34 (95 % KI: 0,17-0,70) beobachtet.

In der von Lange et al.⁵¹ publizierten FACIT-Studie (Folate After Coronary Intervention Trial) erhalten die 216 Teilnehmer in der Interventionsgruppe unmittelbar nach Stentimplantation zunächst 1 mg Folat, 5 mg Vitamin B 6 und 1 mg Vitamin B 12 intravenös sowie danach für sechs Monate eine tägliche Dosis (1,2 mg Folat, 48 mg Vitamin B 6 und 0,06 mg Vitamin B 12), die oral einzunehmen ist. Die 320 Teilnehmer der Kontrollgruppe erhalten beide Darreichungsformen als Placebo. Die Hcy-Plasmakonzentrationen zu Studienbeginn betragen 12,2 $\mu\text{mol} / \text{l}$ in der Interventions- und 12,9 $\mu\text{mol} / \text{l}$ in der Kontrollgruppe. Nach sechs Monaten Interventionszeit sind die Hcy-Werte in der Verum- auf 9,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$ gesunken und in der Placebogruppe unverändert geblieben. Die Auswertungen hinsichtlich der klinischen Endpunkte zeigen, dass in der Interventionsgruppe sogar mehr Fälle aufgetreten sind: Myokardinfarkt = drei vs. zwei Fälle (0,9 % vs. 0,6 %), ACVB = acht vs. fünf Fälle (2,5 % vs. 1,6 %), PTCA = 42 vs. 29 Fälle (13,3 % vs. 9,1 %), Revaskularisation = 50 vs. 34 Fälle (15,8 % vs. 10,6 %). Alle Unterschiede zwischen den Gruppen erweisen sich dabei als statistisch signifikant. In Subgruppenanalysen werden allerdings niedrigere Restenoserraten (statistisch nicht-signifikant) für Frauen und Diabetiker berichtet. In der Subgruppe von Personen mit höheren Hcy-Ausgangswerten ist kein Vorteil durch die Behandlung erkennbar.

Die methodische Bewertung der Arbeit führt zu einem „Score“ von 17.

Die Ergebnisse der HOPE-2-Studie (The Heart Outcome Prevention Evaluation-Trial) sind von Lonn et al.^{55, 56} publiziert worden. Insgesamt 5522 Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes sind entweder einer Interventions- (2,5 mg Folsäure + 50 mg Vitamin B 6 + 1 mg Vitamin B 12) oder einer Placebogruppe randomisiert zugeführt worden. Die Interventionsdauer beläuft sich im Mittel auf fünf Jahre. Primärer Endpunkt bildet eine Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die mittleren Hcy-Konzentrationen zu Studienbeginn liegen in beiden Gruppen bei 12,2 $\mu\text{mol} / \text{l}$ und ließen sich durch die Therapie in der Interventionsgruppe um 2,4 $\mu\text{mol} / \text{l}$ senken. In der Placebogruppe hingegen ist ein Anstieg von 0,8 $\mu\text{mol} / \text{l}$ zu verzeichnen. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Primärer Endpunkt: 519 (18,8 %) vs. 547 (19,8 %) Fälle, RR = 0,95, 95 % KI: 0,84-1,07, p = 0,41). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Supplementierung mit Folsäure in der oben beschriebenen Kombination mit B-Vitaminen nicht zu einer Reduktion des Risikos für erneute kardiovaskuläre Ereignisse führt. Auch in Subgruppen von Patienten im oberen Drittel, bzw. in den oberen 20 % der Verteilung der Hcy-Ausgangswerte wird keine Risikoreduktion durch die Intervention beobachtet.

Die methodische Bewertung dieser Untersuchung ergibt 17 Punkte.

Bazzano et al.⁹ fassen die Ergebnisse der Einzelstudien in ihrer Metaanalyse zusammen. Obwohl die Studien keine statistische signifikante Heterogenität aufweisen, wird aufgrund der erheblichen klinischen Heterogenität (Risikostatus der Patienten, Folsäuredosierungen, Studiendauern) ein „Random Effects“-Modell zum Zusammenfassen der Ergebnisse verwendet. Die Ergebnisse der Metaanalyse stellen sich wie folgt dar (Tabelle 11):

Tabelle 11: Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ – Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

RR (95 % KI)			
Kardiovaskuläre Morbidität	Koronare Herzerkrankung	Schlaganfall	Gesamt mortalität
0,96 (0,88-1,05)	1,04 (0,90-1,19)	0,89 (0,74-1,07)	0,97 (0,88-1,06)

KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Dialysepatienten

Die übrigen vier in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien sind an dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt worden. Diese Gruppe zeichnet sich durch besonders hohe Plasma-Hcy-Konzentrationen aus.

Bei der von Wrona et al.¹⁰⁹ publizierten Studie handelt es sich um ein dreiarmliges RCT. Die Probanden der beiden Interventionsgruppen erhalten 5 mg (N = 177) bzw. 15 mg (N = 174) Folsäure pro Tag, die Kontrollgruppe (N = 177) erhält die Standardversorgung, die eine Gabe von 1 mg Folsäure pro Tag umfasst. Die Interventionsdauer beträgt 24 Monate. Mortalität und die Anzahl neu aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse werden zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst. In allen drei Studienarmen konnten die Hcy-Ausgangslevel (34,71_{1 mg}, 30,62_{5 mg}, 33,52_{15 mg} in $\mu\text{mol} / \text{l}$) durch die jeweilige Therapie gesenkt werden (-3,7_{1 mg}, -4,3_{5 mg}, -10,2_{15 mg} in $\mu\text{mol} / \text{l}$). Hinsichtlich neuer klinischer Ereignisse zeigen die Ergebnisse auch hier, dass keine Reduktion des Risikos erreicht werden kann: 43,7 %_{1 mg}, 38,6 %_{5 mg}, 47,1 %_{15 mg} (p = 0,47). Dies bedeutet, die Gruppe, die die höchste Dosierung Folsäure erhalten hat, hat zugleich die höchste Inzidenzrate. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Therapie von Dialysepatienten mit Folsäure (auch in hochdosierter Gabe von 15 mg täglich) keinen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko hat.

Die methodische Qualität der Arbeit wird mit 16 Punkten bewertet.

Das RCT von Righetti et al.⁷² berichtet Ergebnisse von insgesamt 81 Dialysepatienten. Auch in dieser Studie erhalten die beiden Interventionsgruppen 5 mg (N = 26) bzw. 15 mg (N = 25) Folsäure pro Tag. Die Kontrollgruppe (N = 30) wird hingegen nach Standard versorgt. Die Veränderungen der Hcy-Ausgangskonzentrationen im Laufe der einjährigen Studiendauer (50,5_{usual care}, 47,2_{5 mg}, 53,2_{15 mg} in $\mu\text{mol} / \text{l}$) sind in dieser Arbeit nur einer graphischen Darstellung zu entnehmen: 2_{1 mg}, -25_{5 mg}, -26_{15 mg} ($\mu\text{mol} / \text{l}$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe kann dementsprechend in beiden Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion verzeichnet werden. Betrachtet man allerdings nur die beiden Verumgruppen, sind keine signifikanten Unterschiede auszumachen. Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts (Angina pectoris, Myokardinfarkte, symptomatische Karotisstenosen, Schlaganfälle) wird lediglich ein Trend deutlich, eine signifikante Reduktion des Risikos kann auch hier nicht nachgewiesen werden (Kontrollgruppe: 11 Fälle (36 %), IG_{5 mg + 15 mg}: 13 Fälle (25 %); p = 0,08). Die Autoren schließen daraus, dass zur endgültigen Klärung der Frage, ob eine Folsäurebehandlung das Risiko von arteriosklerotischen Manifestationen bei Dialysepatienten geeignet ist, Studien mit mehr Teilnehmern und längeren Beobachtungsdauern erforderlich sind.

Die methodische Qualität der Studie liegt im Vergleich zu den anderen eher im unteren Bereich (Score = 12).

Drei Jahre später haben dieselben Autoren⁷³ Daten eines weiteren dreiarmligen RCT veröffentlicht. Die Interventionsgruppen erhalten nun entweder jeden zweiten Tag 5 mg Folsäure (N = 26) oder aber 5 mg Folsäure täglich (N = 37), die Kontrollgruppe (N = 51) ist nach Standard versorgt worden. Die Interventionsdauer liegt bei 2,4 Jahren. Die Veränderungen der Hcy-Ausgangskonzentrationen (32,7_{usual care}, 21,8_{5 mg-2-tägig}, 37,2_{5 mg} in $\mu\text{mol} / \text{l}$) im Laufe der Studiendauer betragen 0,5_{usual care}, -0,9_{5 mg-2-tägig}, und -14,6_{5 mg} ($\mu\text{mol} / \text{l}$). Hinsichtlich des primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität) finden die Autoren niedrigere Ereignisraten in den beiden zusammengefassten Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe: Interventionsgruppen 41 % vs. 63 %, Chi-Quadrat = 6,0, p = 0,05. Anhand dieser Ergebnisse zieht die Autorengruppe den Schluss, dass durch eine Hcy-senkende Folsäuresupplementierung die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen signifikant reduziert werden kann.

Die Begutachtung dieser Studie hinsichtlich ihrer methodischen Qualität ergibt einen Wert von zwölf. Anzumerken ist, dass die unbehandelte Gruppe ein höheres Durchschnittsalter (65 vs. 64 Jahre), einen höheren Anteil von Diabetikern (23,5 % vs. 11,5 % und 13,5 %) sowie einen höheren Anteil von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (63 % vs. 46 % und 51 %) umfasst. Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Interventionsgruppe ist damit nicht auszuschließen.

Die Ergebnisse der ASFAST-Studie (Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial) sind Zoungas et al.¹¹¹ zu entnehmen. In diesem RCT mit einer Laufzeit von 3,6 Jahren an 315 Dialysepatienten erhält die Interventionsgruppe (N = 156) jeweils 15 mg Folsäure täglich, die Kontrollgruppe (N = 159) bekommt Placebopräparate verabreicht. Nach drei Jahren ergeben sich bezüglich der Hcy-Konzentrationen zu Studienbeginn (27 $\mu\text{mol} / \text{l}$ in beiden Gruppen) folgende Veränderungen: Interventions- = -3,1 $\mu\text{mol} / \text{l}$ vs. Kontrollgruppe = -1,2 $\mu\text{mol} / \text{l}$. Die Differenz zwischen beiden Gruppen wird nach vier Jahren mit -4,7 (95 % KI: 9,4-0,1, p = 0,05) angegeben. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte können keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Das adjustierte HR für den primären Endpunkt (Kombination aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität)

beträgt 0,98 (95 % KI: 0,66-1,47). Zoungas et al.¹¹¹ schließen aus dieser Tatsache, dass durch die Intervention (mit 15 mg Folsäure täglich) keine signifikante Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Neuerkrankungen erzielt werden kann.

Die Methodik dieser Studie wird durch einen Punktwert von 16 abgebildet.

Auch die Ergebnisse der vier Studien an Dialysepatienten werden von Bazzano et al.⁹ in ihrer Metaanalyse nach einem „Random Effects“-Modell zusammengefasst. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar (Tabelle 12):

Tabelle 12: Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ – Dialysepatienten

RR (95 % KI)			
Kardiovaskuläre Morbidität	Koronare Herzerkrankung	Schlaganfall	Gesamtmortalität
0,89 (0,74-1,08)	1,06 (0,75-1,51)	0,68 (0,37-1,25)	0,93 (0,78-1,11)

KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Zusammenfassung

In der Gesamtzusammenfassung aller Studien kommen Bazzano et al.⁹ zu folgenden gepoolten Ergebnissen (Tabelle 13):

Tabelle 13: Gepoolte Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al.⁹

RR (95 % KI)			
Kardiovaskuläre Morbidität	Koronare Herzerkrankung	Schlaganfall	Gesamtmortalität
0,95 (0,88-1,03)	1,04 (1,06 (0,92-1,17)	0,86 (0,71-1,04)	0,96 (0,88-1,01)

KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Weiterhin ist eine Subgruppen-Metaanalyse durchgeführt worden, um einen Einfluss der Placebokontrollintervention vs. der Standardbehandlung auf die gepoolten Ergebnisse auszuschließen. Die Ergebnisse zeigen keine relevanten Unterschiede (Tabelle 14):

Tabelle 14: Ergebnisse der Subgruppenanalysen, Metaanalyse von Bazzano et al.⁹

Kardiovaskuläre Morbidität	Koronare Herzerkrankung	Schlaganfall	Gesamtmortalität
Placebokontrollierte Studien RR (95 % KI)			
0,96 (0,87-1,06)	1,05 (0,90-1,23)	0,85 (0,66-1,09)	0,97 (0,89-1,07)
Standardkontrollierte Studien RR (95 % KI)			
0,89 (0,74-1,07)	1,01 (0,78-1,29)	0,81 (0,48-1,34)	0,87 (0,69-1,09)

KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Zusammenfassend stellen Bazzano et al.⁹ fest, dass bei kardialen Hochrisikopatienten kein protektiver Effekt einer Folsäuregabe hinsichtlich Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Morbidität, KHK, Schlaganfall und Gesamtmortalität nachgewiesen werden kann – trotz einer durchgängig vorhandenen senkenden Wirkung auf den Hcy-Plasmaspiegel. Die Autoren weisen weiter darauf hin, dass die Ergebnisse einiger aktuell laufender und groß angelegter Untersuchungen (HOST-Studie⁴⁴, SEARCH-Studie⁵⁹, FAVORIT-Studie¹⁶, SU.FOL.OM3-Studie³⁷; VITATOPS-Studie¹) noch ausstehen und für eine endgültige Bewertung abgewartet werden müssen.

Einzelstudien

Nach Redaktionsschluss für die Metaanalyse von Bazzano et al. im Juli 2006 sind die Ergebnisse eines weiteren großen RCT vorerst als Kongressbeiträge publiziert worden^{2, 62}. In der WAFACS (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) sind 5442 Frauen im Alter von über 40 Jahren eingeschlossen, für die entweder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (2 / 3) oder aber mindestens drei koronare Risikofaktoren (1 / 3) dokumentiert sind. Die 2721 Teilnehmerinnen der

Interventionsgruppe erhalten täglich eine Kombination aus 2,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B 6 und Vitamin 1 mg B 12, die der Kontrollgruppe (N = 2721) ein Placebopräparat. Während des 7,4-jährigen Nachbeobachtungszeitraums ließ sich der anfängliche Plasmahomozysteinspiegel von im Mittel 12,2 $\mu\text{mol} / \text{l}$ in der Interventionsgruppe um durchschnittlich 2,2 $\mu\text{mol} / \text{l}$ senken. In der Kontrollgruppe blieb der mittlere Spiegel von 12,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$ unverändert. Die Inzidenz des primären Kombinationsendpunkts (Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, Revaskularisationsmaßnahme) unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen (406 vs. 390 Fälle, RR = 1,03, 95 % KI: 0,90-1,19).

Die methodische Qualität der Untersuchung, die einen Teil der WACS (Womens Antioxidant Cardiovascular Study) darstellt, wird anhand der Methodenpublikation von Bassuk et al.⁸ vorläufig mit 16 Scorepunkten dokumentiert.

6.5.2 Ökonomische Bewertung

6.5.2.1 Elektronische Literaturrecherche

Mit dem Recherchemodul für ökonomische Studien wird in den durchsuchten Datenbanken eine Trefferzahl von insgesamt 99 erzielt. Bei 22 Referenzen handelt es sich dabei um ökonomische Reviews und / oder Metaanalysen, bei 77 Treffern um Primärstudien.

Von diesen sind 22 Arbeiten (sieben Reviews, 15 Einzelstudien) bei der ersten Literaturlauswahl für relevant befunden und als Volltext bestellt worden. Nach dem zweiten Selektionsschritt sind nur noch drei Arbeiten als relevant einzuschließen.

6.5.2.2 Literaturlauswertung

Bei einer der identifizierten ökonomischen Studien handelt es sich um eine Krankheitskostenmodellierung mit dem Ziel, den ökonomischen Impact von erhöhten Hcy-Werten in der Schweizer Bevölkerung abzuschätzen⁸⁸. Eine der zentralen Datengrundlagen für das Modell bildet eine Metaanalyse¹⁹, deren Ergebnisse die Berechnungsgrundlage für die attributablen Risiken und damit für die Inzidenzschätzung von kardiovaskulären Ereignissen in Abhängigkeit vom Hcy-Plasmaspiegel bildet. Die Ergebnisse müssen jedoch inzwischen als veraltet angesehen werden. Sie beruhen zum überwiegenden Teil auf konventionellen Fall-Kontrollstudien, die, wie nach Publikation von prospektiven Untersuchungen klar wird, den Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-Hcy-Konzentrationen und dem Auftreten von kardialen Ereignissen stark überschätzen⁹⁰. Die Ergebnisse der Krankheitskostenmodellierung sind damit, vor dem Hintergrund neuerer und validerer Evidenz nicht mehr haltbar. Vor diesem Hintergrund wird auch keine tiefgreifende Analyse der Arbeit vorgenommen.

Bei den anderen beiden ökonomischen Studien handelt es sich um Kosteneffektivitätsmodelle. Die Arbeit von Tice et al.⁹¹ modelliert den ökonomischen Impact von Folsäureanreicherung der Nahrung bzw. der Nutzung von folsäurehaltigen Nahrungsergänzungstoffen im Kontext der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. In der Arbeit von Nallamothe et al.⁶³ werden die ökonomischen Konsequenzen einer „Screen-and-Treat“- mit denen einer universellen Folsäuresubstitutionsstrategie verglichen. Eine der Grundannahmen in beiden Modellen ist, dass die in Interventionsstudien nachgewiesene Wirksamkeit von Folsäurepräparaten zur Senkung des Hcy-Spiegels sich proportional in eine Minderung des kardialen Risikos umsetzt. Tice et al.⁹¹ weisen sogar explizit darauf hin, dass ihr Modell nur dann Gültigkeit erlangt, wenn die entsprechende Evidenz aus RCT vorliegt. Nach Kenntnisnahme der Ergebnisse zur oben angeführten „Therapiefragestellung“ (vergl. Kapitel 4.5.1) ist festzustellen, dass die Grundannahmen für beide ökonomischen Modellierungen nicht zutreffen. Demnach sind ihre Ergebnisse nach dem heutigen Kenntnisstand wertlos. Auch diese beiden Arbeiten werden deshalb nicht weiter eingehend analysiert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die bisher publizierten ökonomischen Evaluationen vor dem Hintergrund der neuen Erkenntnisse, vor allem aus randomisierten kontrollierten Interventionsstudien, keine Gültigkeit mehr haben.

6.5.3 Ethische / soziale / juristische Aspekte

6.5.3.1 Elektronische Literaturrecherche

Mit dem Recherchemodul für Arbeiten zu ethischen Aspekten wird in den durchsuchten Datenbanken eine Trefferzahl von insgesamt zehn erzielt.

6.5.3.2 Literaturlauswertung

Von diesen lässt sich nach Durchsicht der „Abstracts“ keine als relevant für die Beantwortung der in Abschnitt 6.4.3.3 genannten Leitfragen identifizieren. Auch zu juristischen und sozialen Aspekten wurden keine Publikationen gefunden.

Daraus lässt sich schließen, dass moralische, soziale oder juristische Aspekte der Hcy-Bestimmung zur Risikobestimmung für KHK in der wissenschaftlichen Literatur zumindest keine große Rolle spielen. Als Grundlage für eine Diskussion des Stellenwerts der Hcy-Bestimmung aus ethischer Sicht wären weitere Informationsrecherchen, insbesondere auch Experten- und Betroffeneninterviews erforderlich gewesen, die aus Zeit- und Ressourcengründen im Rahmen des vorliegenden Assessments nicht umsetzbar sind.

6.6 Diskussion

6.6.1 Medizinische Bewertung

6.6.1.1 Allgemeine Diskussion

Die übergreifende Fragestellung für den vorliegenden HTA-Bericht lautet: „Kann die Bestimmung der Hcy-Konzentration im Blut als Parameter für das Risiko, an einer KHK zu erkranken, herangezogen werden? Wenn ja, wie verlässlich ist diese Vorhersage?“

Vorbereitend zur Beantwortung der Fragestellung sind zunächst einige Operationalisierungen festzuhalten: Risikofaktoren oder auch -indikatoren zeigen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an, dass ein (gesundes) Individuum zu einem späteren Zeitpunkt eine bestimmte Krankheit entwickeln wird. Hier von abzugrenzen sind Prognosefaktoren, die bei Personen, die unter einer bestimmten Erkrankung leiden, die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten (günstigen oder ungünstigen) Verlauf kennzeichnen³³.

Eine Einflussgröße wird dann als Risikofaktor bezeichnet, wenn sie kausal mit der Entstehung der Erkrankung im Zusammenhang steht. Der Risikofaktor kann dabei direkt wirksam werden oder der Effekt wird über den Zusammenhang mit weiteren kausalen Einflussgrößen (Confounder) vermittelt. In jedem Fall jedoch bewirkt die Beseitigung eines Risikofaktors die Minderung des Risikos, die Zielerkrankung zu erleiden. Als Risikoindikator werden Einflussgrößen dann bezeichnet, wenn sie zwar ein erhöhtes Risiko für das Erleiden einer Erkrankung anzeigen, jedoch kein kausaler Zusammenhang mit ihrer Entstehung vorliegt. Die Beseitigung des Risikoindikators bewirkt keine Minderung des Krankheitsrisikos.

Eine Beweisführung im Sinn eines klinischen Experiments (RCT) zur Bestimmung des Risikofaktorstatus einer Einflussgröße ist schon aus ethischen Gründen unmöglich. Daher wird in der Praxis auf Kriterienkataloge zurückgegriffen, mit deren Hilfe Argumente für die kausale Rolle einer Einflussgröße auf die Entstehung einer Zielerkrankung gesammelt werden. Der bekannteste Katalog von sogenannten „Kausalitätskriterien“ der bis heute verwendet wird, wurde von Hill⁴¹ formuliert. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Einflussgröße und Zielerkrankung wird dann angenommen, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. Zeitlicher Zusammenhang: die postulierte Ursache geht der Wirkung voraus.
2. Stärke der Assoziation: das RR ist hoch.
3. Dosis-Wirkungsbeziehung: eine hohe Expositionsdosis ist mit einem hohen Krankheitsrisiko assoziiert.
4. Reversibilität: Beseitigung der Exposition mindert das Erkrankungsrisiko.
5. Konsistenz: der Zusammenhang wurde in mehreren Untersuchungen (Studien) mit unterschiedlichen Kontextbedingungen beobachtet.
6. Biologische Plausibilität: der beobachtete Zusammenhang ist kompatibel mit dem derzeitigen biologischen Kenntnisstand.
7. Spezifität: eine Ursache führt zu einer Wirkung.
8. Analogie: die Ursache-Wirkungsbeziehung wurde bereits für ähnliche Expositionen bzw. Krankheiten belegt.

Diese Kriterien wurden von Beaglehole und Magnus¹⁰ in Kontext gesetzt, um den potenziellen Stellenwert von neuen bzw. etablierten Risikofaktoren im Rahmen der Prävention von KHK zu

beschreiben. Dabei wird eine handlungsorientierte „Public-Health“-Perspektive eingenommen. Die Bestimmung des potenziellen Nutzens eines neuen Risikofaktors umfasst neben der Erfüllung der Kausalitätskriterien weiterhin den Nachweis, dass in Kenntnis des Risikofaktorstatus therapeutische Maßnahmen eingesetzt werden können, die das Auftreten von Endorganschäden bzw. -ereignissen verhindern. Dabei ist insbesondere relevant, dass diese Zuordnung nicht durch Kenntnis der klassischen Risikofaktoren mit den gleichen Ergebnissen erfolgen könnte.

Teilweise können die Kausalitätskriterien für den Status des Hcy als Risikofaktor für eine KHK als erfüllt gelten. Der Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer KHK und erhöhten Hcy-Blutspiegeln kann durch die Ergebnisse einer Vielzahl von Querschnitts- und Fall-Kontrollstudien als belegt gelten (systematische Übersicht mit Metaanalyse z. B. bei Boushey et al.¹⁹ und Refsum et al.⁶⁹). In den Fall-Kontrollstudien erfolgte die Auswahl der Fälle anhand der KHK-Diagnose, Kontrollindividuen wurden aus Bevölkerungsstichproben oder aus Patientenpopulationen ohne KHK gewonnen. Das gepoolte OR (aus 15 Studien) für das Vorliegen einer KHK bei erhöhten Hcy-Plasmaspiegeln (nach der Definition der jeweiligen Autoren) beträgt in der Metaanalyse von Boushey et al.¹⁹ 1,7 (95 % KI: 1,5-1,9). Die Ergebnisse bleiben auch in Sensitivitätsanalysen (nach Geschlecht, Studienqualität, nüchtern- oder methionininduziertem Hcy) konstant. Auch für den Zusammenhang zwischen anderen, mit Arteriosklerose assoziierten Zielerkrankungen (Schlaganfall, pAVK) sind in Fall-Kontrollstudien gleichartige Assoziationen nachgewiesen worden^{19, 35}. Eine zunächst biologisch plausibel erscheinende Erklärung für die Befunde liegt – wie bereits im einleitenden Teil dargestellt – ebenfalls vor⁶⁹. Das Kausalitätskriterium Spezifität ist im Kontext von arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen nicht zu erfüllen, da an ihrer Entstehung eine Fülle von unterschiedlichen Faktoren beteiligt sind (vergl. auch Abschnitt 6.2, wissenschaftlicher Hintergrund).

Ebenfalls in den 1990er Jahren konnte gezeigt werden, dass die Exposition (d. h. die Hcy-Plasmaspiegel) durch die Einnahme von folsäurehaltigen bzw. Vitamin-B-haltigen Nahrungsergänzungstoffen gesenkt werden kann. Clarke und Armitage²⁴ finden in ihrer Metaanalyse von zwölf RCT eine Absenkung der Hcy-Spiegel von 25 bis 30 % in Populationen ohne Folsäureanreicherung der normalen Nahrung und eine Senkung von 10 bis 15 % in Populationen mit Folsäureanreicherung der regulären Nahrung. In der Zusammenschau dieser Befunde wird von vielen Arbeitsgruppen eine Rolle des Hcy als kausaler Risikofaktor für KHK postuliert, der einen Ansatz für wirksame präventive Interventionen liefern könnte.

Zwei wichtige Kausalitätskriterien sind durch die genannten Studienergebnisse noch nicht erfüllt: Der Nachweis der zeitlichen Abfolge von Exposition (erhöhten Hcy-Blutspiegeln) und der Manifestation einer KHK sowie der Nachweis, dass die Beseitigung oder Minderung der Exposition zur Minderung des kardialen Risikos führt. Beide Aspekte werden im vorliegenden HTA-Bericht anhand von systematischen Literaturanalysen bearbeitet.

1. Die Risikofragestellung soll klären, ob bei Personen ohne vorbestehende KHK, erhöhte Hcy-Blutspiegel mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation einer KHK einhergehen.
2. Die Therapiefragestellung soll klären, ob eine Senkung von erhöhten Hcy-Werten auch eine Senkung des kardialen Risikos bewirkt.

6.6.1.2 Risikofragestellung

Zur Beantwortung der Risikofragestellung ist ein Überblick über alle publizierten Auswertungen gegeben worden, die in gesunden (d. h. noch nicht KHK erkrankten) Populationen eine Aussage zum KHK-Risiko in Abhängigkeit von zuvor gemessenen Hcy-Blutwerten machen. Im Prinzip kommen hier zwei Studiendesigns in Frage: prospektive Kohortenstudien und sogenannte eingebettete Fall-Kontrollstudien. Letztere unterscheiden sich von den oben genannten normalen Fall-Kontrollstudien dadurch, dass die Bestimmung der Exposition (Asservierung einer Blutprobe für die Hcy-Messung) in der Vergangenheit, d. h. vor dem Auftreten der KHK erfolgt ist.

Literaturübersichten / Metaanalysen

Die Literaturschau konzentriert sich zunächst auf die Analyse von systematischen Literaturübersichten. Insgesamt sind zur Risikofragestellung elf Dokumente dieses Publikationstyps zu identifizieren, die ihrerseits die Ergebnisse von 21 Einzelstudien (prospektive Kohorten-, eingebettete Fall-Kontrollstudien) einschließen, wobei keine Übersicht alle verfügbaren Einzelpublikationen umfasst.

Die meisten Einzelstudien werden in den Arbeiten von Wald et al.¹⁰³ (17 Einzelstudien), „Homocysteine Studies Collaboration“⁹⁰ (16 Einzelstudien – von zwei weiteren Studien liegen keine Ori-

naldaten vor), Ueland et al.⁹⁴ (13 Einzelstudien) und Ford et al.³⁵ (zehn Einzelstudien) ausgewertet. Darunter umfassen die Arbeiten von Wald et al. und Ueland et al. die Ergebnisse von je vier prospektiven Kohortenstudien.

Die methodische Qualität der Übersichtsarbeiten ist mit der Checkliste 1b der GSWG-TAHC bewertet worden. Das Instrument umfasst insgesamt 21 Items (18, wenn keine Metaanalysen durchgeführt wurden) in den Dimensionen Fragestellung, Informationsgewinnung, Bewertung der Informationen, Informationssynthese und Schlussfolgerungen. Zwei Drittel der erreichbaren Punkte oder mehr erhalten die Arbeiten von Ford et al.³⁵ (19 / 21), Homocysteine Studies Collaboration⁹⁰ (18 / 20 (Kriterium Datenextraktion entfällt, da Originaldatenanalyse)), Wald¹⁰³ (15 / 21) und Christen et al.²³ (13 / 18). Methodische Defizite, auch bei diesen Arbeiten, liegen in den Bereichen „Dokumentation der Informationsrecherche“ und „Bewertung der methodischen Qualität von eingeschlossenen Studien“. Wegen fehlender Dokumentation der Informationsrecherchen ist z. B. nicht nachvollziehbar, wie die einzelnen Übersichten auch bei gleichem Publikationsjahr zu unterschiedlichen Zahlen an einzuschließenden Primärmaterialien kommen.

Bei den Übersichten, die weniger als zwei Drittel der methodischen Qualitätskriterien erfüllen, kommen vor allem Probleme bei der Formulierung von präzisen Ein- und Ausschlusskriterien sowie bei der Datenextraktion hinzu.

Die umfangreichste und hinsichtlich der methodischen Qualität hochwertigste systematische Literaturübersicht ist die Metaanalyse der „Homocysteine Studies Collaboration“⁹⁰. Diese Arbeit ist gleichzeitig die einzige, in der die metaanalytischen Berechnungen auf dem Boden von individuellen Patientendaten vorgenommen werden. Hierdurch wird einerseits die Konversion der Angaben für die Exposition (Hcy-Plasmawerte) auf vergleichbare Einheiten ermöglicht, andererseits können mögliche Confounder (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Cholesterinspiegel, Blutdruck) in den Analysen adäquat berücksichtigt werden. Weiterhin ist anhand der individuellen Patientendaten möglich, Personen mit vorbestehender KHK aus den Analysen auszuschließen. In der Zusammenfassung errechnen die Autoren ein OR von 0,89 (95 % KI: 0,83-0,96) für das Auftreten einer manifesten KHK bei einer Absenkung des Ausgangshomozysteinwerts um 25 % (was der erreichbaren Senkung durch Nahrungsergänzungsstoffe Folat, Vitamin B 12 entspricht) bzw. um 3 µmol / l. Dabei schließen die Autoren in der Diskussion nicht aus, dass auch diese Ergebnisse Resultat des Einwirkens von Confounder sein könnten, da deren Messung in den Originalstudien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Schlussfolgerung bleibt in jedem Fall, dass dem Hcy-Wert bei der Abschätzung des koronaren Risikos von gesunden Personen neben den bekannten Risikofaktoren allenfalls eine untergeordnete Rolle zukommt.

Die Ergebnisse der übrigen Metaanalysen^{25, 26, 35, 94, 103} beruhen auf Daten, die den jeweiligen Studienpublikationen zu entnehmen sind. Erhebliche Heterogenitäten unter den eingeschlossenen Studien, die sowohl die Angabe der Exposition, die Zusammensetzung der Studienpopulation, die Beobachtungszeiträume, die berichteten Zielgrößen und die vorgenommenen Adjustierungen für Confounder betreffen, die auch von den meisten Autoren adäquat diskutiert werden, lassen die Validität des Poolens von Ergebnissen auf dem Niveau der Publikationen zweifelhaft erscheinen. Mit Ausnahme der Publikation von Wald et al.¹⁰³, die aus ihren Ergebnissen auf eine Rolle des Hcy als kausaler Risikofaktor schließt, werden die Ergebnisse der übrigen Metaanalysen, auch wenn sie statistisch signifikante Zusammenhänge aufzeigen, von den Autoren sehr zurückhaltend interpretiert. Fast durchgehend wird auf die Notwendigkeit verwiesen, die Kausalität durch Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien abzusichern.

Zu den gleichen zurückhaltenden Schlussfolgerungen kommen auch die Autoren der Literaturübersichten, die aufgrund der beobachteten Studienheterogenität auf ein metaanalytisches Studienergebnis verzichtet hatten^{15, 23, 30, 50, 89}.

In Reviews eingeschlossene Primärstudien

Da keine der publizierten Literaturübersichten Aussagen zu allen publizierten Originalarbeiten umfasst, sind die eingeschlossenen Arbeiten beschafft und im Einzelnen betrachtet worden. Aufgrund der Heterogenität der Studien ist auf ein metaanalytisches Poolen der Ergebnisse zu verzichten. Die Durchführung einer Originaldaten-Metaanalyse verbietet sich aus Ressourcen- und Zeitgründen.

Eine grobe qualitative Auswertung (s. Tabelle 16 und Tabelle 17) scheinen allerdings die von der „Homocysteine Collaboration Studies“ ermittelten Ergebnisse und angesprochenen Diskussionspunkte

zu bestätigen: Studien und Auswertungen, die Personen mit vorbestehender KHK zum Zeitpunkt der Expositionsmessung ausschließen, können keinen positiven Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmaspiegeln und dem Auftreten einer KHK nachweisen^{34, 48, 49, 64, 96}. Dagegen weisen die Auswertungen, die ausschließlich Probanden mit vorbestehender KHK einschließen deutlich erhöhte Risiken auf^{48, 49, 64}.

Die Ergebnisse von Studien an unselektierten bevölkerungsbezogenen Stichproben kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen. Die Erklärungen für diese Befunde sind vermutlich vielfältig: unklarer Anteil an KHK-Patienten in den Studienpopulationen, unterschiedliches Adjustieren für Confounder, unterschiedliche Bestimmung und unterschiedliche Referenzwerte für die Exposition. Die Auswertungen der „Hordaland Homocysteine Study“⁶⁴ zeigt in stratifizierten Auswertungen deutlich, wie ein etwa 30 prozentiger Anteil (1319 von 4766 Probanden) von Personen mit KHK-Vorerkrankungen in einer Kohorte von 65- bis 67-jährigen Personen ein erhöhtes KHK-Risiko für Probanden mit Hcy-Werten ab der dritten Quintile bewirkt. Wird die Auswertung unter Ausschluss dieser Personengruppe geführt, finden sich keine konsistent signifikanten Assoziationen mehr.

Nach Redaktionsschluss der Reviews publizierte Primärstudien

In den Literaturrecherchen sind sechs weitere Auswertungen von prospektiven Kohortenstudien und sechs eingebettete Fall-Kontrollauswertungen identifiziert worden. Die methodische Studienqualität ist mit 17 Items in den Dimensionen Studienpopulation, Exposition, Outcome-Messung und Auswertung umfassenden Instrument bewertet worden, das aus der Checkliste 2a der GSWG-TAHC entwickelt wurde. Bei dieser Bewertung erlangen die Kohortenstudien durchgängig hohe Punktzahlen (14 / 15 Punkte), wobei bei allen Arbeiten eine prospektive Definition eines relevanten Unterschieds und eine Fallzahlberechnung zur Berechnung der erforderlichen Fallzahl für einen statistisch abgesicherten Nachweis des für relevant erachteten Unterschieds fehlen. Weiterhin wird in kaum einer Studie der Einfluss von Studienabbruchern auf das Endergebnis diskutiert.

Die Punktzahlen für eingebettete Fall-Kontrollstudien liegen durchweg etwas niedriger. In diesen Studien kommen zu den oben angesprochenen Problembereichen meistens noch Probleme der unvollständigen Adjustierung für Confounder hinzu.

Auch unter den neueren Arbeiten kommen die Auswertungen von Personen ohne vorbestehende KHK zu negativen Ergebnissen^{28, 102}. Eine Ausnahme bildet die Arbeit von Virtanen et al.⁹⁸. Hier wird in einer Auswertung der „Kuopio Ischemic Heart Study“ ein erhöhtes HR für Personen mit Plasma-homozysteinenspiegeln in der obersten Terzile hinsichtlich der Zielgröße „kardiovaskuläre Todesfälle“ von 1,8 (95 % KI: 1,02-3,19) berichtet. Die Analysen sind adjustiert für Alter, Untersuchungs-jahr, Raucherstatus, Serum-LDL-Konzentration und Blutdruck. In stratifizierten Analysen nach Vorliegen oder Nicht-Vorliegen von klassischen Risikofaktoren (Rauchen, hohen Cholesterin- oder LDL-Cholesterinspiegel, Plasma Fibrinogen, Apo-Lipoprotein B) wird in den nicht-belasteten Gruppen jeweils auch keine Assoziation von Hcy-Spiegel und kardiovaskulärem Todesfall gefunden. Die Autoren schließen daraus, dass Wechselwirkungen und Confounding der Beziehung zwischen Hcy-Werten und kardialen Ereignissen nicht vollständig geklärt sind. Für ihre eigenen Ergebnisse fordern sie die Bestätigung in größeren prospektiven Untersuchungen.

Die Studien an unselektierten Populationen kommen wiederum zu heterogenen Ergebnissen, wobei die prospektiven Kohortenstudien eher positiven Assoziationen, die eingebetteten Fall-Kontrollauswertungen eher keine Zusammenhänge zwischen Hcy und kardialen Ereignissen zeigen. Auch in diesen Auswertungen werden wieder variable Schwellenwerte für die Exposition, unterschiedliche Adjustierungen und unterschiedliche Zielgrößen angegeben, so dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse kaum möglich ist.

Ein auffälliger Befund, der sich durch die Betrachtung aller Einzelstudien zieht, ist die Tatsache, dass alle Studien, die Ergebnisse aus rein weiblichen, nicht nach bestehender KHK vorselektierten Populationen berichten, zu positiven Ergebnissen kommen. Hierzu gehören die Ergebnisse aus der „Women's Health Study“^{70, 71}, aus der „Nurses Health Study“⁸² und aus der „Prospective Study of Women in Gothenburg“¹¹².

Zusammenfassung

Zur Risikofragestellung werden insgesamt elf systematische Übersichten und 33 Einzelstudien (prospektive Kohorten- und eingebettete Fall-Kontrollstudien) ausgewertet. Die Ergebnisse der Studien sind mit qualitativen Methoden kaum direkt vergleichbar. Heterogenitäten bestehen hinsichtlich der

- eingeschlossenen Studienpopulationen (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen),
- der Expositionsmessung (Bestimmung des tHcy (freies und gebundenes) im Plasma oder Serum, unterschiedliche „Assay“-Systeme; Einfach- oder Mehrfachmessungen),
- der Angabe, auf welche „Hcy-Erhöhung“ sich die Risikoangaben beziehen (verschiedene Perzentilangaben; kontinuierliche Angaben (pro 1, 3, 4 oder 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$) Differenz der Hcy-Spiegel),
- der verwendeten Zielgrößen (kardiale Ereignisse, Todesfälle, Notwendigkeit von Eingriffen, Krankenhausaufnahmen),
- sowie der Angabe und Berücksichtigung von Störgrößen (Confounder) – in der Regel klassische KHK-Risikofaktoren, aber auch Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsergänzungsmittel.

Angesichts dieser multiplen Heterogenitäten scheint die Durchführung einer Metaanalyse auf Individualdatenniveau die einzige valide Möglichkeit, die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien zu kombinieren und dabei die relevanten Störgrößen zu berücksichtigen. Eine solche Arbeit liegt von der „Homocysteine Collaboration Study Group“⁹⁰ vor. Nach ihren Ergebnissen hat der Hcy-Messwert im Blut allenfalls einen geringfügigen Prädiktorstatus für die Entwicklung einer KHK bei gesunden Personen. Seine Bedeutung für die Risikoabschätzung tritt weit in den Hintergrund hinter den Stellenwert der klassischen Risikofaktoren.

Durch die nach Redaktionsschluss für das Review publizierten Studienergebnisse werden die Resultate gestützt, auch in den neueren Studien an gesunden Probanden waren keine Zusammenhänge zwischen Hcy-Werten und kardialen Ereignissen erkennbar. Um zusätzliche Informationen aus den Studien mit unselektierten Populationen zu erhalten, wäre wiederum eine Metaanalyse auf Originaldatenniveau erforderlich, um die notwendigen Umrechnungen und Adjustierungen vornehmen zu können.

Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, dass drei große Studien an unselektierten weiblichen Populationen positive Assoziationen zwischen Hcy und kardialen Ereignissen zeigen. Möglicherweise sind differenzielle Effekte zwischen den Geschlechtern bisher übersehen worden, da die meisten KHK-Studien an überwiegend männlichen Populationen durchgeführt worden sind. An dieser Stelle besteht sicherlich Forschungsbedarf.

6.6.1.3 Therapiefragestellung

Eine kausale Rolle des Hcy als Risikofaktor für die Entstehung von KHK würde weiterhin untermauert, wenn es gelänge, in randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zu zeigen, dass mit der Senkung eines erhöhten Hcy-Spiegels durch die Gabe von Folsäure und Vitamin B 12 eine Senkung des kardialen Risikos einhergeht.

Hierzu wurde eine Literaturrecherche nach einschlägigen Publikationen durchgeführt. Studien an Populationen mit erhöhten Hcy-Werten aber ohne kardiale Vorerkrankung konnten dabei allerdings nicht identifiziert werden. Eine systematische Übersichtsarbeit⁹ fasst die Ergebnisse von acht Studien bei Patienten mit vorbestehender KHK und von vier Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zusammen. Weiterhin wurden zwei „Abstract“-Publikationen identifiziert, in denen Auswertungen der WAFACS-Studie berichtet werden. Auch diese sind im vorliegenden Assessment berichtet, da es möglich war, anhand der Methodenpublikation der WAFACS-Studie⁸ eine orientierende Bewertung der methodischen Studienqualität vorzunehmen.

Literaturübersicht / Metaanalyse

Die methodische Qualität der systematischen Übersichtsarbeit von Bazzano et al.⁹ konnte mit 18 von 21 erreichbaren Punkten auf der Checkliste 1b der GSWG-TAHC (s. Anhang 8.2) bewertet werden. Die einzigen Kritikpunkte sind die fehlende Dokumentation einer Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärmaterialien sowie die fehlende Angabe eines Aktualisierungsdatums.

In die Übersicht eingeschlossen sind ausschließlich RCT mit einer Studiendauer von mindestens sechs Monaten, die den Einfluss einer Folsäuresubstitution mit oder ohne zusätzliche Gabe von B-Vitaminen gegen Placebo oder gegen Standardversorgung auf die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse, koronare Ereignisse, Schlaganfälle oder Gesamtmortalität untersuchen. Obwohl die umfassende Literaturrecherche für die Übersichtsarbeit nicht auf bestimmte Vorerkrankungen beschränkt ist, konnten ausschließlich Interventionsstudien an Personengruppen mit vorbestehenden KHK bzw. mit terminaler Niereninsuffizienz identifiziert werden. In Funnel-Plot-Analysen und in der linearen Regression nach Egger wird kein Hinweis auf einen relevanten „Publication“- oder Retrievalbias festgestellt.

Sieben der zwölf eingeschlossenen Studien sind doppelt verblindet, fünf sind ohne Verblindung durchgeführt worden. Die in den Studien eingesetzte Folsäuredosis variiert zwischen 0,5 und 15 mg / Tag, wobei die hohen Dosen in den Studien mit niereninsuffizienten Personen eingesetzt werden. Drei der eingeschlossenen Studien sind in Populationen durchgeführt worden, in denen bereits eine Folsäureanreicherung von täglichen Nahrungsmitteln (Mehl) stattfand. Die Studiendauern variieren zwischen sechs und 60 Monaten, die zu Studienbeginn gemessenen durchschnittlichen Plasma-Hcy-Werte variieren in den Studien an kardiologischen Patienten zwischen 12,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$ und 13,4 $\mu\text{mol} / \text{l}$, in den Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zwischen 27 und 50,3 $\mu\text{mol} / \text{l}$. Dabei ist festzustellen, dass in beiden Gruppen die niedrigsten Ausgangswerte nicht in den Gruppen mit folsäureangereicherten Nahrungsmitteln gemessen werden konnten. Trotz dieser aus klinischer Sicht nicht unerheblichen Heterogenität der eingeschlossenen Studien lässt sich diese in statistischen Heterogenitätstests nicht nachweisen. Um zu konservativen Schätzungen zu kommen, verwenden die Autoren dennoch ein „Random-Effects“-Modell für das metaanalytische Zusammenfassen der Studienergebnisse und führen umfangreiche Sensitivitätsanalysen durch. Ihre Ergebnisse bleiben in allen Analysen konsistent: Für keine der genannten Zielgrößen kann ein statistisch signifikanter protektiver Effekt der Folsäuresubstitution nachgewiesen werden, weder innerhalb der Gruppe der KHK-Patienten noch innerhalb der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten und auch nicht in der Zusammenfassung der beiden Gruppen. Auch die Tatsache, ob die Wirksamkeit der Folsäuresubstitution jeweils gegen Placebo oder gegen Standardversorgung getestet wird, liefert keine unterschiedlichen Resultate.

In Reviews eingeschlossene Primärstudien

Die in die Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ eingeschlossenen Primärstudien sind nach Möglichkeit beschafft worden, um einerseits eine Aussage über die methodische Studienqualität der Materialien machen zu können und andererseits relevante Subgruppenanalysen zu identifizieren. Bis auf eine Studie, die bislang lediglich als „Abstract“-Veröffentlichung publiziert worden ist, konnten alle Materialien einer Prüfung mit der Checkliste 2a der GSWG-TAHC (s. Anhang 8.2) unterzogen werden. Dieses Instrument erfasst 20 methodische Qualitätsaspekte in den Dimensionen Studienpopulation, Zuordnung zu den Interventionsgruppen, Durchführung der Intervention, Studienadministration, „Outcome“-Erhebung, „Follow-Up“, „Dropouts“ und Auswertung. Weiterhin erfragen zwei weitere Items die klinische Relevanz der Fragestellung.

Die meisten eingeschlossenen Studien weisen nur minimale methodische Mängel auf. So berichtet beispielsweise keine der eingeschlossenen Studien prospektiv eine Definition des nachzuweisenden klinisch relevanten minimalen Unterschieds in den Zielgrößen. Die Fallzahlkalkulation basiert in fünf Studien^{14, 14, 52, 53, 56, 78-80, 109} auf einer zusammengesetzten Zielgröße (bestehend aus kardialen Todesfällen, Herzinfarkten und Schlaganfällen). Die nachzuweisende Reduktion des Risikos für die primäre Zielgröße wird in drei Studien^{14, 56, 109} mit 20 % beziffert, in einer Studie⁷⁸⁻⁸⁰ mit 10 % und in einer Studie^{52, 53} mit 50 %. Die übrigen Studien verwenden Parameter wie Restenoseraten nach Stentimplantation⁵¹, Progression von Karotisstenosen¹¹¹, kardiale Outcomes gehören zu den sekundären Zielgrößen. In den Arbeiten von Righetti et al.^{72, 73} werden weder primäre Outcomes definiert, noch Fallzahlkalkulationen berichtet.

Ein weiterer, häufig vorkommender Mangel, ist die intransparente Berichterstattung über Begleittherapien und Zusatzinterventionen, die insbesondere in den unverblindeten Studien von Righetti et al.^{72, 73} und Liem et al.^{52, 53} prinzipiell zu verzerrten Ergebnissen führen können.

Bei allen in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien handelt es sich um Studien an Hochrisikopopulationen für kardiale Ereignisse. Einerseits sind Studien bei Patienten mit kardio-

vaskulären Vorerkrankungen eingeschlossen, andererseits Studien bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

- Studien bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

In der Gruppe der Studien an kardiovaskulären Patienten wird der Hochrisikostatus durch die bestätigte Diagnose einer koronaren, zerebrovaskulären oder peripheren arteriellen Vorerkrankung definiert. Lediglich die HOPE-2-Studie^{55, 56} schließt auch Risikopatienten (Diabetiker mit Vorliegen von weiteren klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, 40 % der Studienpopulation) ohne vorbestehende manifeste Erkrankung ein. Diese Studie weist daher auch mit 40 % den höchsten Anteil an Diabetikern an der Studienpopulation auf. In den übrigen Studien variiert der Diabetikeranteil zwischen 27,5 %⁷⁹ und 9,0 %⁵³. Der Anteil von Männern an den Studienpopulationen beträgt zwischen 80 %⁷⁹ und 62,5 %⁹². Das mittlere Alter der Studienpopulationen liegt zwischen 59,0⁵³ und 68,9⁵⁶ Jahren.

Eine definierte Höhe von Plasma-Hcy-Spiegeln gehört lediglich in der VISP-Studie (≥ 25 . Perzentile der Schlaganfallpopulation) zu den Einschlusskriterien. Die gemessenen mittleren Hcy-Plasmakonzentrationen liegen in den Studien zwischen 12,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (GOES-Studie) und 13,4 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (VISP-Studie) und damit im Bereich der Werte, die auch in den Risikostudien als durchschnittliche Werte ermittelt werden (vergl. Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18 und Tabelle 19 im Anhang).

Die Intervention besteht in den Studien bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankung in der Verabreichung von Folsäure (0,5 mg / d⁵³; 0,8 mg / d¹⁴; 1 mg / d⁷⁹; 1,2 mg / d⁵¹; 2,5 mg / d⁹² oder 5 mg / d⁵³). Die Kontrollgruppe erhält Standardversorgung in der offenen GOES-Studie^{52, 53}), eine minimale Dosis in der VISP-Studie⁹² und Placebo in den übrigen Studien. Die empfohlene tägliche Zufuhr von Folsäure beträgt 0,2 mg / d („Council Directive“ 90 / 496 / EEC vom 24. September 1990 über „Nutrition labelling for foodstuffs“). Außer in der GOES-Studie erhalten alle Teilnehmer in den Interventionsarmen Dosierungen von Vitamin B 12 und Vitamin B 6. Zwei Studien (VISP, HOPE-2) werden an Populationen durchgeführt, in denen eine Anreicherung von Mehl mit Folsäure auf Bevölkerungsebene unternommen wurde. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz erheblicher Heterogenität bei der Dosierung der Studienmedikation in allen Studien eine Folsäuredosis appliziert wird, die über dem täglich empfohlenen Grundbedarf liegt.

Ebenfalls sehr variabel ist die Dauer der einzelnen Studien. Den längsten Nachbeobachtungszeitraum weist mit 60 Monaten die HOPE-2-Studie⁵⁶ auf, die kurzfristigsten Ergebnisse (nach sechs Monaten) sind der Erstauswertung der SHS von Schnyder et al.⁷⁹ sowie der FACIT-Studie⁵¹ zu entnehmen. Einberichten Liem et al.⁵², Zwei- Toole et al.⁹², (VISP-Studie), Drei- Bonaa et al.¹⁴ (NORVIT-Studie) und 3,5-Jahresergebnisse Liem et al.⁵³ (GOES-Studie).

In allen Studien konnte nach Beendigung der Studienmedikation eine Absenkung des Hcy-Spiegels in den Interventionsgruppen beobachtet werden. Diese variiert zwischen 3,6 $\mu\text{mol} / \text{l}$ und 2,3 $\mu\text{mol} / \text{l}$ bzw. 27 %¹⁴ und 16 %⁵¹. Konsistente Zusammenhänge zwischen hohen Ausgangshomozysteinwerten bzw. hohen Folsäuredosen und starker Absenkung der Hcy-Werte zeigen sich in den vorliegenden Studien nicht.

In der HOPE-2-, der VISP⁹²-, der GOES⁵³- und der FACIT⁵¹-Studie werden Ergebnisse separat für prädefinierte Subgruppen von Patienten mit hohen Hcy-Ausgangswerten präsentiert. Auch in diesen Subgruppen lässt sich kein Vorteil der Folat- gegenüber der Kontrollintervention belegen. Allerdings sind Subgruppenanalysen immer mit dem Problem der geringeren statistischen Power behaftet, sodass geringfügige Vorteile möglicherweise übersehen wurden.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die Einzelstudien, die für kardiale Risikopopulationen in die Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ eingeschlossen sind, aus methodischer Sicht keine groben Qualitätsmängel aufweisen. Klinisch ist allerdings eine nicht unerhebliche Heterogenität festzustellen, die sich vor allem auf die Art der durchgeführten Intervention, auf die Studiendauer und auf die erfassten Zielgrößen bezieht. Trotzdem kann, mit einer Ausnahme, in keiner Studie eine positive Wirkung der Folsäurebehandlung auf kardiale Zielgrößen nachgewiesen werden.

Die Ausnahme bildet die Auswertung der SHS⁷⁹ mit Patienten, bei denen die Folsäuretherapie mit der Implantation eines koronaren Stents begann. Nach einem Jahr konnten die Autoren deutlich weniger Revaskularisationen des Zielgefäßes in der Gruppe der folsäuresubstituierten Patienten dokumentieren (HR 0,61 95 % KI: 0,41-0,95). Für die Zielgrößen Myokardinfarkt und (kardiale) Mortalität können keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Das Kombinationsoutcome (Notwendigkeit der Revaskularisierung, kardiale und nicht-kardiale Todesfälle, nicht-tödlicher

Myokardinfarkt) weist ebenfalls auf günstige Effekte der Folatbehandlung. Schnyders Ergebnisse stehen allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen der FACIT-Studie, die ebenfalls bei Patienten nach Stentimplantation genau gegenteilige Ergebnisse erzielt: Hier werden in der folsäuresubstituierten Gruppe signifikant mehr Revaskularisationen des Zielgefäßes vorgenommen, auch für das Kombinationsoutcome MACE sind signifikant ungünstigere Ergebnisse in der Interventionsgruppe beobachtet worden.

- Studien mit niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Patienten

Niereninsuffizienz gehört zu den Störungsbildern, die zu einer ausgeprägten Steigerung der Hcy-Spiegel im Blut führen können. In den vier in die systematische Übersicht eingeschlossenen Studien betragen die Plasma-Hcy-Konzentrationen im Mittel $50,3 \mu\text{mol} / \text{l}^{72}$, $35,0 \mu\text{mol} / \text{l}^{73}$, $32 \mu\text{mol} / \text{l}^{109}$ und $27,0 \mu\text{mol} / \text{l}^{111}$. Durch die Folsäurebehandlung, die in dieser Gruppe höher dosiert ist, als bei den kardial vorerkrankten Patienten ($1 \text{ mg} / \text{d}$, $5 \text{ mg} / \text{d}$ bzw. $15 \text{ mg} / \text{d}$) kann eine Absenkung der Plasma-Hcy-Konzentrationen um 50% ^{72, 73} durch Dosen von $15 \text{ mg} / \text{d}$ bzw. $5 \text{ mg} / \text{d}$ bis zur Normalisierung der Plasmafolat Spiegel erreicht werden. In der Arbeit von Wrone et al.¹⁰⁹ wird eine Senkung der Hcy-Werte in der Gruppe mit $1 \text{ mg} / \text{d}$ Folat um 10% , in der Gruppe mit $5 \text{ mg} / \text{d}$ um 14% und in der Gruppe mit $15 \text{ mg} / \text{d}$ um 30% berichtet. Bei Zoungas et al.¹¹¹ beträgt die Senkung des Plasma-Hcy-Spiegels unter Folatbehandlung ca. 11% .

Auch in dieser Studiengruppe sind die Studienzeiträume variabel: Wrone et al.¹⁰⁹ berichten nach 24 Monaten Therapie, Righetti et al.^{72, 73} nach zwölf bzw. 27 Monaten und Zoungas et al.¹¹¹ nach 43 Monaten.

In den Arbeiten von Wrone et al.¹⁰⁹ und Zoungas et al.¹¹¹ ließen sich keine Effekte einer Folatbehandlung auf kardiale Zielgrößen bei dialysepflichtigen Patienten nachweisen.

Die Arbeiten von Righetti et al.^{72, 73} äußern sich entgegengesetzt. 2003 wird ein positiver Trend zugunsten der Folatbehandlung postuliert, 2006 werden statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der primären Zielgröße berichtet. Aus methodischer Sicht weisen die beiden Arbeiten von Righetti allerdings erhebliche Probleme auf. Insbesondere bei der 2006 publizierten Arbeit kann nicht von ordnungsgemäßer Randomisierung ausgegangen werden, da sich die Ausgangscharakteristika der Patienten in den Studienarmen deutlich unterscheiden, vor allem hinsichtlich des Anteils von Diabetikern und von Patienten mit kardialen Vorerkrankungen. Diese Ungleichverteilung (zuungunsten der Kontrollgruppe) lässt eine systematische Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten der Interventionsarme nicht ausgeschlossen erscheinen. Die Ergebnisse der Arbeit von Righetti et al. von 2003 erscheinen vor allem unsicher, da die Probandenzahlen in den Studienarmen recht klein sind (30, 26, 25). Eine Hypothese und eine daraus resultierende Fallzahlkalkulation werden nicht berichtet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Analyse der Einzelstudien die Ergebnisse der Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ unterstützen, auch wenn es zweifelhaft erscheint, ob die Ergebnisse der Arbeit von Righetti et al.⁷³ aus methodischen Gründen hätte in die Metaanalyse einbezogen werden sollen. Wie die Ergebnisse von Bazzano et al.⁹ aber zeigen, hätte ihr Ausschluss das Endresultat nicht geändert.

Nach Redaktionsschluss der Reviews publizierte Primärstudien

In den Literaturrecherchen konnte lediglich eine nach Erscheinen des Reviews von Bazzano et al.⁹ publizierte Studie identifiziert werden. Die Arbeiten („Abstracts“) präsentieren eine Auswertung (WAFACS) der WACS. Die methodische Studienqualität, soweit anhand des Methodenpapiers von Bassuk et al.⁸ und anhand zweier vorliegenden „Abstracts“^{2, 62} beurteilbar, weist keine bedeutsamen Einschränkungen auf. Die Studie, die an weiblichen Beschäftigten im Gesundheitssektor durchgeführt wird, schließt Frauen mit kardialen Vorerkrankungen oder mehr als drei Risikofaktoren für KHK ein (s. Tabelle 23, im Anhang). Mit einer Folattherapie von $2,5 \text{ mg} / \text{d}$ (+ Vitamin B 12) konnten in der Interventionsgruppe die Ausgangswerte der Hcy-Plasmakonzentration um ca. 18% gesenkt werden, wobei die Absolutwerte in den Kurzpublikationen nicht genannt sind. Nach sieben Jahren Studiedauer werden weder für den kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisationseingriffe) noch für die einzelnen Komponenten positive Einflüsse einer Folattherapie beobachtet.

Damit unterstützen die Ergebnisse erneut die Resultate der Metaanalyse von Bazzano et al.⁹ und geben darüber hinaus Hinweise, dass auch in Populationen mit relevanten Anteilen von nicht-

vorerkrankten Studienteilnehmern, keine anderen Effekte als die bekannten zu erwarten sind. Diese Auswertungen werden wohl in der zu erwartenden ausführlichen Publikation dargestellt.

Zusammenfassung

Zur Therapiefragestellung konnten insgesamt eine systematische Übersicht und elf Einzelstudien (alles RCT, davon zehn im Review berichtet) ausgewertet werden. Alle Studien schließen Hochrisikopopulationen für die Entwicklung (weiterer) kardiovaskulärer Ereignisse ein (Personen mit kardialen Vorerkrankungen, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz). Die Studien weisen erhebliche klinische Heterogenitäten hinsichtlich der

- Eingeschlossenen Studienpopulationen (Vorerkrankungen, Alter),
- Der mittleren Plasma-Hcy-Konzentration zu Studienbeginn (allerdings in der Größenordnung der in den „Risikostudien“ berichteten Werte),
- Der verwendeten Zielgrößen (z. B. Kombinationsoutcomes, mit oder ohne Einschluss von cerebrovaskulären Ereignissen, mit oder ohne Zielgrößen, die eine Indikationsstellung voraussetzen (PTCA, CABG),
- Der Studiendauer

auf. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Folatbehandlung der Plasma-Hcy-Spiegel der Studienteilnehmer (im Mittel) gesenkt werden konnte. Diese Tatsache war allerdings schon bekannt²⁴.

Hinsichtlich der klinischen Zielgrößen konstatieren Bazzano et al.⁹ in Vorbereitung der Metaanalysen, den Studien keine relevante statistische Heterogenität, sodass die Ergebnisse metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Weder bei der Gesamtauswertung noch in umfangreichen Sensitivitätsanalysen konnten positive Effekte einer Folattherapie zur Vorbeugung von Manifestationen einer KHK nachgewiesen werden. In der Einzelbetrachtung der Studien findet sich nur für eine Studie eine hohe Wahrscheinlichkeit systematisch verzerrter Ergebnisse (zugunsten der Folattherapie). Ansonsten stützt die Betrachtung der Einzelstudien die Ergebnisse der Metaanalyse. Insbesondere können auch in Subgruppen von Patienten mit besonders hohen Hcy-Ausgangswerten keine Vorteile durch die Folat (+ ggf. Vitamin)behandlung beobachtet werden.

Dies bedeutet, dass zum derzeitigen Kenntnisstand die Ergebnisse der verfügbaren Interventionsstudien gegen eine kausale Rolle des Hcy bei der Entstehung der KHK sprechen. Das Kausalitätskriterium Reversibilität kann nicht als erfüllt gelten.

6.6.2 Ökonomische Bewertung

Wie im Ergebnisteil bereits dargestellt, sind mithilfe der systematischen Literaturrecherchen ausschließlich ökonomische Evaluationen identifiziert worden, deren Grundannahmen und damit die Basis für alle Modellierungen, durch die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Interventionsstudien widerlegt wurden. Somit gibt es derzeit keine valide Evidenzbasis für eine Kosteneffektivitätsbetrachtung der Hcy-Bestimmung zur Abschätzung des kardialen Risikos bei Personen ohne koronare Vorerkrankungen.

6.6.3 Ethische, sozial und rechtliche Implikationen

Aus der Tatsache, dass die identifizierten Publikationen keinen nennenswerten Informationsgehalt aufweisen, lässt sich schließen, dass moralische, soziale und juristische Aspekte im Zusammenhang mit der Hcy-Bestimmung zur Risikobestimmung für KHK derzeit nicht oder nur wenig diskutiert werden. Als Grundlage für eine Diskussion des Stellenwerts der Hcy-Bestimmung aus ethischer Sicht sind weitere Informationsrecherchen, insbesondere auch Experten- und Betroffeneninterviews erforderlich, die aus Zeit- und Ressourcengründen im Rahmen des laufenden HTA-Projekts nicht umsetzbar sind.

6.7 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

Die Zusammenfassung von Ergebnissen und Diskussion soll anhand der im Abschnitt 6.3 formulierten wissenschaftlichen Fragestellungen vorgenommen werden.

1. Gibt es bei Personen ohne koronare Vorerkrankung einen deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen?

Ein Zusammenhang von Hcy-Plasmakonzentrationen und dem Auftreten von koronaren Ereignissen wird hauptsächlich in sogenannten Fall-Kontrollstudien beobachtet. In diesen Studien erfolgt die Expositionsmessung (Hcy-Bestimmung) in einem (unterschiedlich langen) Zeitintervall nach Auftreten des kardialen Ereignisses. Diese Studien belegen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln und dem Bestehen einer KHK. In adjustierten Analysen kann gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang nicht allein durch störende Einflüsse der klassischen kardialen Risikofaktoren (Confounding) erklärt werden kann⁹⁴.

Zur Abschätzung der Rolle des Hcy als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK bei primär nicht erkrankten Personen müssen die Ergebnisse von prospektiven Studien herangezogen werden, die eine Expositionsmessung vor dem Eintritt der Erkrankung vornehmen (prospektive Kohorten-, eingebettete Fall-Kontrollstudien). Alle in Abschnitt 6.5.1.2 analysierten Untersuchungen dieses Studientyps, die Personen mit kardialen Vorerkrankungen aktiv aus den Studienpopulationen ausgeschlossen hatten, kamen zu negativen Ergebnissen – d. h. ein Zusammenhang zwischen Höhe des im Plasma gemessenen Hcy-Spiegels und dem Risiko für die Manifestation einer KHK war nicht erkennbar. Bevölkerungsbezogene Untersuchungen, in deren Studienpopulationen ein (unterschiedlich großer) Anteil an Personen mit kardialen Vorerkrankungen eingeschlossen war, zeigen uneinheitliche Ergebnisse. Die Zusammenfassung ihrer Ergebnisse auf Originaldatenniveau⁹⁰ und Adjustierung für die klassischen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischem Blutdruck, Cholesterinspiegel) kann nur einen sehr geringfügigen Zusammenhang zwischen Höhe des Hcy-Spiegels und dem Auftreten von koronaren Ereignissen nachweisen. Die Ergebnisse von Untersuchungen, die nach Erscheinen der Metaanalyse publiziert worden sind, scheinen die bisherigen Ergebnisse zu stützen. Für eine genaue Aussage wäre es allerdings erforderlich, auch diese Daten auf dem Originaldatenniveau, unter Berücksichtigung der bekannten Störgrößen, zusammenzuführen.

Damit sprechen die derzeit zur Verfügung stehenden Studienergebnisse in ihrer Zusammenschau gegen einen deutlichen, konsistenten und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen erhöhten Hcy-Plasmakonzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen bei Personen ohne koronare Vorerkrankungen.

Die Frage, welchen prognostischen Stellenwert ein erhöhter Hcy-Spiegel bei Personen mit koronaren Vorerkrankungen hat, ist nicht Gegenstand dieses HTA-Berichts. Die Ergebnisse der populationsbezogenen Untersuchungen legen jedoch nahe, dass der Stellenwert der Hcy-Bestimmung auch bei diesen Personengruppen einen nachgeordneten Rang nach den klassischen Risikofaktoren einnimmt⁹⁰.

2. Kann über eine Beeinflussung (Senkung) der Hcy-Plasmakonzentrationen das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko gesenkt werden und falls ja, wie ausgeprägt ist diese Risikosenkung?

Die zweite Fragestellung fragt nach der Wirksamkeit einer präventiven Intervention. Fragestellungen dieser Art sollten, nach Möglichkeit, anhand von Ergebnissen aus RCT beantwortet werden. Ergebnisse aus RCT zeigen, dass durch die Substitution von Folsäure (und zu einem gewissen Grad Vitamin B 12) erhöhte Hcy-Plasmaspiegel um bis zu 30 % gesenkt werden können²⁴. Bisher war fraglich, inwieweit sich diese Reduktion in eine Minderung des Risikos für kardiale Ereignisse umsetzt. In den Literaturrecherchen sind allerdings keine (randomisierten kontrollierten) Studien identifiziert worden, die diese Fragestellung an der interessierenden Population, Personen mit erhöhten Hcy-Spiegeln, aber ohne koronare Vorerkrankung, untersucht haben. Daten stehen lediglich aus Studien an Hochrisikopopulationen (Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen; dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz) zur Verfügung. Die Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von Folsäure und Vitamin B 12 zur Senkung der Hcy-Spiegel, können aber keine Wirksamkeit hinsichtlich einer Reduktion des Risikos für kardiale Ereignisse nachweisen. Diese Ergebnisse sprechen auch in Hochrisikopopulationen gegen eine kausale Mitwirkung des Hcy an der Entstehung von koronaren Ereignissen.

Weiterer Aufschluss zu dieser Fragestellung ist von derzeit noch laufenden, großen RCT zu erwarten (HOST-Studie⁴⁴, SEARCH-Studie⁵⁹, FAVORIT-Studie¹⁶, SU.FOL.OM3-Studie³⁷, VITATOPS-Studie¹).

3. Welche Kosten fallen im Zusammenhang mit einer Hcy-Bestimmung im Blut an?

Die Hcy-Bestimmung als „Vorsorgeuntersuchung“ kostet nach GOÄ derzeit 33,22 Euro (Laborkosten für Leistung: 3737 Euro). Als Kassenleistung z. B. bei Patienten mit Homozysteinurie kostet die Hcy-Bestimmung 13 Euro⁴⁷. Hinzu kommen Kosten für Blutentnahme und Beratungsgespräch.

4. Welche Kosten fallen im Zusammenhang mit einer Behandlung zur Senkung des Hcy-Blutspiegels an?

Eine Tagesdosis Folsäure (5 mg, analog zur Dosierung in den Therapiestudien) kostet derzeit etwa 1,50 Cent⁷⁶.

5. Wie ist die Kosteneffektivität der Hcy-Bestimmung mit anschließender Behandlung erhöhter Hcy-Plasmaspiegel im Hinblick auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen zu bewerten?

Gesundheitsökonomische Modellierungen zu dieser Fragestellung basieren auf der Grundannahme, dass die Senkung erhöhter Hcy-Spiegel zur Senkung des kardialen Risikos führt. Diese Grundannahme ist zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht aufrecht zu erhalten, die Frage ist somit derzeit nicht beantwortbar.

6. Gibt es moralische Aspekte, die bei der Implementation einer Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zu erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

Die Beantwortung dieser Fragestellung ist anhand der in den Literaturrecherchen gefundenen Publikationen nicht möglich. Die derzeit verfügbare wissenschaftliche Evidenz legt allerdings nicht nahe, dass eine auf der Analyse von Hcy-Werten beruhende Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie relevante Erfolge für die Prävention der KHK erwarten lässt. Auf individueller Ebene ist zu fordern, dass Personen, denen eine Hcy-Bestimmung als individuelle Gesundheitsleistung angeboten wird, angemessen über den zu erwartenden Erkenntnisgewinn und die therapeutischen Konsequenzen aufgeklärt werden.

6.8 Schlussfolgerungen

1. Der derzeit verfügbare wissenschaftliche Kenntnisstand spricht eher gegen die Rolle des Hcy als kausaler Risikofaktor für die Entstehung einer KHK. Legt man die Kausalitätskriterien von Hill⁴¹ zugrunde, sind zumindest die Forderungen nach dem eindeutigen Nachweis der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielereignis, die Forderung des Nachweises eines starken und konsistenten Zusammenhangs sowie die Forderung der Reversibilität nicht erfüllt. Damit könnte den Hcy-Werten allenfalls die Rolle eines Risikoindicators zukommen.

Für den Bereich der Prävention (asymptomatische Personen) sprechen die derzeit verfügbaren Studienergebnisse dagegen, dass die Kenntnis der Hcy-Werte einen Erkenntnisgewinn hinsichtlich des kardialen Risikos liefert, der über den Erkenntnisgewinn durch die Bestimmung der klassischen Risikofaktoren hinausgeht. Ein unmittelbarer medizinischer Nutzen einer Hcy-Bestimmung ist für diesen Indikationsbereich derzeit nicht erkennbar. Damit lässt sich auch keine Kostennutzenabschätzung anstellen.

Obwohl die Frage der Behandlung und Rehabilitation bei KHK im vorliegenden HTA-Bericht nicht systematisch untersucht wird, legen die Ergebnisse der analysierten Studien nahe, dass der Hcy-Bestimmung bei Personen mit manifester KHK möglicherweise ein anderer Stellenwert als Risiko- bzw. Prognoseindikator zukommt. Für diesen Indikationsbereich ist zu klären, wie groß der zusätzlich erzielbare Erkenntnisgewinn hinsichtlich des kardialen Risikos ist und ob diese zusätzliche Kenntnis in differenzielle Therapieentscheidungen mündet. Es könnte geprüft werden, ob die Integration von Hcy-Werten als Risikoindikator in die bekannten Modelle zur Risikoabschätzung (z. B. PROCAM-Score) eine Präzisierung der Risikoschätzung bewirkt.

2. Der derzeitige wissenschaftliche Kenntnisstand spricht nicht dafür, die Bestimmung von Hcy-Blutspiegeln in einen Katalog von Routineuntersuchungen (von gesunden Personen) aufzunehmen.

3. Forschungsbedarf wird in mehreren Richtungen erkennbar:

Auf der Seite der Grundlagenforschung: Klärung des in Querschnittsuntersuchungen und Fall-Kontrollstudien beobachteten Zusammenhangs zwischen erhöhten Hcy-Werten im Plasma und dem Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen – ist eine dritte Größe (Confounder) mit beiden Parametern assoziiert?

Auf der Seite der epidemiologischen Forschung: Wie ist der Stellenwert von erhöhten Plasma-Hcy-Spiegeln im Kontext der klassischen Risikofaktoren als Risiko- bzw. Prognoseindikator bei Patienten mit bestehender KHK bzw. mit multiplen Risikofaktoren zu beurteilen?

7 Literaturverzeichnis

1. O. N. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 2002; 13(2): 120-126.
2. Albert CM. WAFACS (Womens Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study). *Clin Cardiol* 2007; 30(50).
3. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105(22): 2595-2599.
4. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106(1): 9-19.
5. Arnesen E, Refsum H, Børnaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *International journal of epidemiology* 1995; 24(4): 704-709.
6. Assmann G, Carmena R, Cullen P, Fruchart JC, Jossa F, Lewis B, Mancini M, Paoletti R. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation* 1999; 100(18): 1930-1938.
7. ÄZQ. Nationale Versorgungsleitlinie "Chronische KHK". 2006; 1.4: 1-213. ÄZQ.
8. Bassuk SS, Albert CM, Cook NR, Zaharris E, MacFadyen JG, Danielson E, Van DM, Buring JE, Manson JE. The Women's Antioxidant Cardiovascular Study: design and baseline characteristics of participants. *J Womens Health (Larchmt.)* 2004; 13(1): 99-117.
9. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296(22): 2720-2726.
10. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *Int J Epidemiol* 2002; 31(6): 1117-1122.
11. Becker A, Kostense PJ, Bos G, Heine RJ, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *Journal of internal medicine* 2003; 253(3): 293-300.
12. Behrend C, Greiner W, Hessel F, Hoffmann C, Leidl R, Mühlberger N, Schulenburg Graf von der JM, Siebert U, Wasem J, Welte R: Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive Approaches and methods of economic evaluation in health care - an international perspective, 1 ed. Baden-Baden, 1999.
13. Bitzer E, Doerning H, Duda L: Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung "Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien" in der Bundesrepublik. 1998.
14. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(15): 1578-1588.
15. Booth GL, Wang EEL, Feightner JW, Goldbloom R, Elford RW, Labrecque M, McLeod R, MacMillan H, Moutquin J-M, Patterson C, Wathen N, Pauley T. Preventive health care, 2000 update: Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *Canadian Medical Association Journal* 2000; 163(1): 21-29.

16. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Hunsicker LG, Pfeffer MA, Levey AS, Jaques SD, McKenney J. Rationale and design of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial. *American Heart Journal* 2006; 152: 448.e1-448.e7.
17. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Annals of internal medicine* 1999; 131(5): 352-355.
18. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Archives of internal medicine* 1999; 159(1): 38-44.
19. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13): 1049-1057.
20. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten („Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinien“). *Bundesanzeiger* 2005; 61: 4-995.
21. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B 6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *Journal of the American College of Nutrition* 1996; 15(2): 136-143.
22. Chen P, Poddar R, Tipa EV, Dibello PM, Moravec CD, Robinson K, Green R, Kruger WD, Garrow TA, Jacobsen DW. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv.Enzyme Regul.* 1999; 39: 93-109.
23. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern.Med* 2000; 160(4): 422-434.
24. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin.Thromb.Hemost.* 2000; 26(3): 341-348.
25. Cleophas TJ, Hornstra N, van HB, van der MJ. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *The American journal of cardiology* 2000; 86(9): 1005-9, A8.
26. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *Journal of cardiovascular risk* 1998; 5(4): 229-232.
27. de BA, van DM, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51(10): 643-660.
28. de BA, Verschuren WM, Blom HJ, Nadeau M, Trijbels FJ, Kromhout D. Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study. *Atherosclerosis* 2003; 166(2): 369-377.
29. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dalongeville J. European Guidelines on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003; 10(Supple 1): 1S-80S.
30. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann.Intern.Med* 1999; 131(5): 363-375.
31. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997; 17(10): 1947-1953.

32. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink JB, Smith GD. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart (British Cardiac Society)* 2001; 85(2): 153-158.
33. Fletcher RH, Fletcher S, Wagner EH. Risiko. In: Haerting J and Rink C (Eds). *Klinische Epidemiologie Grundlagen und Anwendung*. 1. ed. Wiesbaden, 1999, pp 129-152.
34. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98(3): 204-210.
35. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *International journal of epidemiology* 2002; 31(1): 59-70.
36. Fowler B. Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004; 7: 71-77.
37. Galan P, de BA, Mennen L, Potier de CG, Preziosi P, Bertrais S, Castetbon K, Hercberg S. Background and rationale of the SU.FOL.OM3 study: double-blind randomized placebo-controlled secondary prevention trial to test the impact of supplementation with folate, vitamin B 6 and B 12 and / or omega-3 fatty acids on the prevention of recurrent ischemic events in subjects with atherosclerosis in the coronary or cerebral arteries. *J.Nutr.Health Aging* 2003; 7(6): 428-435.
38. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur.Heart J.* 2003; 24(10): 937-945.
39. Herold G: *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln, 2007.
40. Hertfelder HJ, Gnida C, Pötzsch B, Hanfland P. MTHFR-Polymorphismus C677T: Sinn und Unsinn der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(46): A-3101.
41. Hill BA. The environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965; 58: 295-300.
42. Hultdin J, Thøgersen AM, Jansson JH, Nilsson TK, Weinehall L, Hallmans G. Elevated plasma homocysteine: cause or consequence of myocardial infarction? *Journal of internal medicine* 2004; 256(6): 491-498.
43. Israelsson B, Brattström L, Refsum H. Homocysteine in frozen plasma samples. A short cut to establish hyperhomocysteinemia as a risk factor for arteriosclerosis? *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1993; 53(5): 465-469.
44. Jamison RL, Hartigan P, Gaziano JM, Fortmann SP, Goldfarb DS, Haroldson JA, Kaufman J, Lavori P, McCully KS, Robinson K. Design and statistical issues in the homocysteinemia in kidney and end stage renal disease (HOST) study. *Clin.Trials* 2004; 1(5): 451-460.
45. Kark JD, Selhub J, Adler B, Gofin J, Abramson JH, Friedman G, Rosenberg IH. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Ann.Intern.Med* 1999; 131(5): 321-330.
46. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll.Cardiol* 2006; 48(5): 914-923.
47. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung: *Arztgruppen EBM Laborarzt*. Berlin, 2007.
48. Knekt P, Alfthan G, Aromaa A, Heliövaara M, Marniemi J, Rissanen H, Reunanen A. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women. *Journal of internal medicine* 2001; 249(5): 461-465.
49. Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, Aromaa A. Hyperhomocysteinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Archives of internal medicine* 2001; 161(13): 1589-1594.

50. Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, Hashmi A, Milberg WP, Lipsitz LA. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: a systematic review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2005; 60(9): 1190-1201.
51. Lange H, Suryapranata H, De LG, Börner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *The New England journal of medicine* 2004; 350(26): 2673-2681.
52. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(12): 2105-2113.
53. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: Results of the Goes extension study. *Heart* 2005; 91(9): 1213-1214.
54. Lind P, Hedblad B, Hultberg B, Stavenow L, Janzon L, Lindgärde F. Risk of myocardial infarction in relation to plasma levels of homocysteine and inflammation-sensitive proteins: a long-term nested case-control study. *Angiology* 2003; 54(4): 401-410.
55. Lonn E. Rationale, design and baseline characteristics of a large, simple, randomized trial of combined folic acid and vitamins B(sub(6)) and B(sub(12)) in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial. *Canadian Journal of Cardiology* 2006; 22(1): 47-53.
56. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest JJ. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(15): 1567-1577.
57. Löwel H. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt[Gesundheitsberichterstattung -Themenhefte, 2006]. 2006; 33: 1-27. Berlin, Robert Koch-Institut Gesundheitsberichterstattung.
58. Lühmann D, Raspe H. Ethik im Health Technology Assessment – Anspruch und Umsetzung. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2007; in press.
59. Mac Mahon. Study of the Effectiveness of additional reductions in Cholesterol and Homocysteine. 2005. [ClinicalTrials.gov NCT00124072](http://ClinicalTrials.gov/NCT00124072).
60. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969; 56(1): 111-128.
61. Medwell AG. Herz- und Schlaganfall-Risikobestimmung. 2007. Köln, Medwell-AG.
62. Murphy SA, Gibson M. Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS). *American Heart Association Annual Scientific Sessions.* 2006. Chicago.
63. Nallamothu BK, Fendrick AM, Rubenfire M, Saint S, Bandekar RR, Omenn GS. Potential clinical and economic effects of homocyst(e)ine lowering. *Archives of internal medicine* 2000; 160(22): 3406-3412.
64. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Refsum H, Ueland PM. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern.Med* 2002; 162(12): 1374-1381.
65. O'Leary CM, Knudman MW, Divitini ML. Homocysteine and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex* 2004; 11(4): 350-351.
66. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1996; 27(5): 978-990.
67. Pietrzik K. [Homocysteine as a cardiovascular marker and risk factor.]. *Clin Res.Cardiol* 2006; 95 Suppl 6: vi28-vi33.
68. Rackley CE. Pathogenesis of atherosclerosis. www.uptodate.com (Zugriff: 30.11.2006)

69. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu.Rev.Med.* 1998; 49: 31-62.
70. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999; 281(19): 1817-1821.
71. Ridker PM, Shih J, Cook TJ, Clearfield M, Downs JR, Pradhan AD, Weis SE, Gotto AM, Jr. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002; 105(15): 1776-1779.
72. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, La RL, Uccellini M, Sessa A. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci.Monit.* 2003; 9(4): I19-I24.
73. Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2006; 24(4): 379-386.
74. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N.Engl.J Med* 1986; 314(8): 488-500.
75. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N.Engl.J Med* 1999; 340(2): 115-126.
76. Rote Liste Service GmbH: Rote Liste. Ottobrunn, 2007.
77. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, Walter DH, Scharrer I, Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999; 100(14): 1502-1508.
78. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy on restenosis after percutaneous coronary intervention for narrowings in small coronary arteries. *The American journal of cardiology* 2003; 91(10): 1265-1269.
79. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B 12, and vitamin B 6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002; 288(8): 973-979.
80. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *The New England journal of medicine* 2001; 345(22): 1593-1600.
81. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Lipids and the primary prevention of heart diseases. SIGN Publication 1999; 40: 1-76.
82. Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, Selhub J, Curhan G, Rimm EB. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 375-381.
83. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19): 2363-2372.
84. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1992; 268(7): 877-881.
85. Stanger O, Herrman W et al. Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen Richtlinien und Empfehlungen. *Journal für Kardiologie* 2003; 10(5): 190-199.

86. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler.Thromb.Vasc Biol.* 1995; 15(9): 1512-1531.
87. Stehouwer CD, Weijnenberg MP, van den BM, Jakobs C, Feskens EJ, Kromhout D. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1998; 18(12): 1895-1901.
88. Szucs TD, Kaser A, Riesen WF. Economic impact of hyperhomocysteinemia in Switzerland. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19(5): 365-369.
89. Taylor BV, Oudit GY, Evans M. Homocysteine, vitamins, and coronary artery disease. Comprehensive review of the literature. *Canadian family physician Médecin de famille canadien* 2000; 46: 2236-2245.
90. The Homocysteine Studies Collaboration, Clarke R. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA (Journal of the American Medical Association)* 2002; 288(16): 2015-2022.
91. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weinstein MC, Hunink MG, Goldman PA, Williams L, Goldman L. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001; 286(8): 936-943.
92. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. 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 : the journal of the American Medical Association* 2004; 291(5): 565-575.
93. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998; 140(2): 349-356.
94. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2): 324-332.
95. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289(10): 1251-1257.
96. Verhoef P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery. *The American journal of cardiology* 1997; 79(6): 799-801.
97. Virtanen JK, Voutilainen S, Alfthan G, Korhonen MJ, Rissanen TH, Mursu J, Kaplan GA, Salonen JT. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *Journal of internal medicine* 2005; 257(3): 255-262.
98. Virtanen JK, Voutilainen S, Happonen P, Alfthan G, Kaikkonen J, Mursu J, Rissanen TH, Kaplan GA, Korhonen MJ, Sivenius J, Salonen JT. Serum homocysteine, folate and risk of stroke: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex* 2005; 12(4): 369-375.
99. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, Ueland PM. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(1): 130-136.
100. von EA, Schulte H, Assmann G. [Comparison of international recommendations for the recognition of asymptomatic high risk patients for a heart attack in Germany]. *Z.Kardiol.* 2005; 94(1): 52-60.

101. Voutilainen S, Lakka TA, Porkkala-Sarataho E, Rissanen T, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate concentrations are associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *European journal of clinical nutrition* 2000; 54(5): 424-428.
102. Voutilainen S, Virtanen JK, Rissanen TH, Alfthan G, Laukkanen J, Nyysönen K, Mursu J, Valkonen VP, Tuomainen TP, Kaplan GA, Salonen JT. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 80(2): 317-323.
103. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002; 325(7374): 1202.
104. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Archives of internal medicine* 1998; 158(8): 862-867.
105. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ, Morris R, Walker M, Lennon L, Thomson A, Ueland PM, Ebrahim SB. Serum total homocysteine and coronary heart disease: prospective study in middle aged men. *Heart (British Cardiac Society)* 1999; 82(4): 448-454.
106. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57(4): 1079-1082.
107. Wilson PWF, Cullerton BF. Overview of the risk factors for cardiovascular disease. www.uptodate.com (Zugriff: 30.11.2006).
108. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 1994; 7(7 Pt 2): 7S-12S.
109. Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc.Nephrol.* 2004; 15(2): 420-426.
110. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952.
111. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, Atkins RC, Nicholls K, Fraenkel M, Hutchison BG, Walker R, McNeil JJ. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: A multicenter, randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(6): 1108-1116.
112. Zylberstein DE, Bengtsson C, Björkelund C, Landaas S, Sundh V, Thelle D, Lissner L. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary heart disease: a 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Circulation* 2004; 109(5): 601-606.

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Literaturrecherche

8.1.1 Datenbanken

HTA-Datenbanken – Cochrane-Library

Sechs Datenbank(en) ausgewählt

Kürzel	Datenbankname	Datenbankhersteller
DAHTA	DAHTA-Datenbank	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI) – Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
INAHTA	NHS-CRD-HTA	NHS CRD 2004
NHSEED	NHS-EED	NHS EED 2003
HT83	IHTA	ECRI
CDAR94	NHS-CRD-DARE	Cochrane Collaboration
CDSR93	Cochrane Library - CDSR	Cochrane Collaboration

DIMDI-Superbaserecherche

23 Datenbank(en) ausgewählt

Kürzel	Datenbankname	Datenbankhersteller
ME83	MEDLINE	National Library of Medicine, USA
EM83	EMBASE	Elsevier B.V., 2006
CB85	AMED	THE BRITISH LIBRARY 2003
BA83	BIOSIS Previews	Thomson Scientific
MK77	MEDIKAT	Zentralbibliothek für Medizin, Köln
CCTR93	Cochrane Library - Central	Cochrane Collaboration
GA03	gms	gms
SM78	SOMED	Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst, 2002
CV72	CAB Abstracts	CAB
II78	ISTPB + ISTP / ISSHP	Thomson Scientific
ED93	ETHMED	IDEM 2005
AZ72	GLOBAL Health	CAB
AR96	Deutsches Ärzteblatt	Deutscher Ärzteverlag
ME0A	MEDLINE Alert	National Library of Medicine, USA
EA08	EMBASE Alert	Elsevier B. V., 2006
IS90	SciSearch	Thomson Scientific, 2003
CC00	CCMed	Zentralbibliothek für Medizin, Köln
IN73	Social SciSearch	Thomson Scientific, 2003
KR03	Karger-Verlagsdatenbank	Karger-Verlag
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank	Kluwer Academic Publishers
SP97	Springer-Verlagsdatenbank	Springer-Verlag
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint	Springer-Verlag
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank	Thieme-Verlag

8.1.2 Primäre Suchstrategien

DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
1	34981	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
2	11	HOMOCYSTEIN?
3	322	CORONARY HEART DISEASE
4	334	CORONARY ARTERY DISEASE
5	260	CAD OR CHD
6	1141	MYOCARDIAL INFARCTION
7	1537	3 TO 6
8	4	2 AND 7
9	67147368	ME83; EM83; CB85; BA83; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
10	6792	CTG=HOMOCYSTEIN
11	8180	HOMOCYSTEIN OR HOMOCYSTEIN
12	29206	CT=HOMOCYSTEINE?
13	75035	CTG=KORONARE HERZKRANKHEIT
14	1824	KHK
15	14404	CTG=KORONARSKLEROSE
16	23511	CTG=HERZKRANKHEITEN
17	224859	CT D MYOCARDIAL ISCHEMIA OR CTG D MYOKARDINFARKT
18	51618	HERZKRANKHEIT? OR KORONARSKLEROSE
19	73522	KORONARE HERZKRANKHEIT? OR MYOKARDINFARKT
20	74175	CT=CORONARY ARTERY DISEASE?
21	135375	CT=CORONARY HEART DISEASE?
22	61682	CAD
23	36055	CHD
24	189818	CORONARY ARTERY DISEASE?
25	479216	CORONARY HEART DISEASE? OR MYOCARDIAL INFARCTION?
26	29839	10 TO 12
27	823090	13 TO 25
28	4453	26 AND 27
29	4453	28
30	4200	29 AND LA=(GERM OR ENGL)
31	2516	check duplicates: unique in s = 30 Ergebnis Basismodul 1 + 2
32	2516	31
33	0	32 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
34	0	32 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
35	1	32 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
36	0	32 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
37	0	32 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
38	0	32 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
39	0	32 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
40	0	32 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
41	0	32 AND HTA
42	0	32 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
43	0	32 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
44	0	32 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
45	0	32 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
46	1	32 AND EVALUATION #, MEDICAL?
47	0	32 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
48	0	32 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
49	2	33 TO 48 Ergebnis (Basis 1 + 2) + HTA-Berichte

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
50	2516	32
51	0	50 AND CT=REVIEW LITERATURE
52	17	50 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
53	0	50 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
54	0	50 AND DT=REVIEW LITERATURE
55	217	50 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
56	28	50 AND REVIEW/TI
57	0	50 AND REVIEW LITERATURE
58	0	50 AND REVIEW SYSTEMATIC
59	0	50 AND REVIEW ACADEMIC
60	16	50 AND LITERATURE REVIEW
61	22	50 AND SYSTEMATIC REVIEW
62	0	50 AND ACADEMIC REVIEW
63	1	50 AND UEBERSICHTSARBEIT
64	262	51 TO 63
65	55	50 AND CT=META ANALYSIS
66	56	50 AND CT=META-ANALYSIS
67	15	50 AND DT=META-ANALYSIS
68	100	50 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
69	100	65 TO 68
70	324	64 OR 69 Ergebnis (Basis 1 + 2) + systematische Reviews + MA
71	2516	32
72	87	71 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
73	35	71 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
74	3	71 AND CTG=RANDOMISIERUNG
75	13	71 AND CT D RANDOM ALLOCATION
76	3	71 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
77	1	71 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
78	8	71 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
79	17	71 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
80	63	71 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
81	61	71 AND CT D PLACEBO?
82	19	71 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
83	7	71 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
84	2	71 AND RCT
85	170	71 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
86	48	71 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
87	230	71 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
88	25	71 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
89	11	71 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
90	9	71 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
91	86	71 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
92	0	71 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
93	8	71 AND EINFACH? ? ?BLIND?
94	49	71 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
95	0	71 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
96	0	71 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
97	113	71 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
98	0	71 AND ZUFALL?
99	30	71 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
100	0	71 AND UEBERKREUZ?
101	150	71 AND PLA#EBO?
102	9	71 AND MASK?
103	321	72 TO 102
104	137	71 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
105	200	71 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
106	17	71 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
107	0	71 AND CCT
108	74	71 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
109	6	71 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
110	442	71 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
111	27	71 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
112	628	104 TO 111
113	153	71 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
114	114	71 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
115	234	71 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
116	234	113 TO 115
117	696	103 OR 112
118	493	103 OR 116
119	773	112 OR 116
120	828	103 OR 112 OR 116
121	2516	32
122	1	121 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
123	0	121 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
124	1	121 AND DT=VALIDATION STUDIES
125	0	121 AND DT=REPORT
126	137	121 AND DT=CLINICAL TRIAL
127	14	121 AND DT=EVALUATION STUDIES
128	0	121 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
129	26	121 AND DT=MULTICENTER STUDY
130	0	121 AND DT=TECHNICAL REPORT
131	1848	121 AND (STUDY OR STUDIE?)
132	518	121 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
133	229	121 AND REPORT?
134	1	121 AND RESEARCH ARTICLE?
135	0	121 AND TECHNICAL REPORT?
136	2027	122 TO 135 Ergebnis (Basis 1 + 2) + Interventionsstudien
137	2107	49 OR 70 OR 120 OR 136
138	2516	32
139	10	138 AND CT D ECONOMICS
140	9	138 AND CTG D ÖKONOMIE
141	8	138 AND CT D SOCIOECONOMICS
142	4	138 AND CT D MODELS, ECONOMIC
143	41	138 AND CT D ECONOMIC ASPECT
144	29	138 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
145	29	138 AND CT D HEALTH ECONOMICS
146	40	138 AND CT D COST?

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
147	7	138 AND CTG D KOSTEN?
148	15	138 AND CT D EFFICIENCY?
149	11	138 AND CT D COST ANALYSIS
150	52	138 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
151	0	138 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
152	4	138 AND EFFICIENC?
153	0	138 AND ECONOMIC EVALUATION?
154	0	138 AND HEALTH CARE FINANCING?
155	11	138 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
156	1	138 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
157	24	138 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
158	2	138 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
159	0	138 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
160	6	138 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
161	0	138 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
162	0	138 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
163	22	138 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
164	8	138 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
165	0	138 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
166	1	138 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
167	1	138 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
168	0	138 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
169	3	138 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
170	98	139 TO 169
171	1	138 AND CT=PHARMACOECONOMICS
172	17	138 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
173	98	170 TO 172
174	0	173 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
175	0	173 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
176	1	173 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
177	0	173 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
178	0	173 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
179	0	173 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
180	0	173 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
181	0	173 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
182	0	173 AND HTA
183	0	173 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
184	0	173 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
185	0	173 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
186	0	173 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
187	0	173 AND EVALUATION #, MEDICAL?
188	0	173 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
189	0	173 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
190	1	174 TO 189
191	98	173
192	0	191 AND CT=REVIEW LITERATURE

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
193	2	191 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
194	0	191 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
195	0	191 AND DT=REVIEW LITERATURE
196	6	191 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
197	1	191 AND REVIEW/TI
198	0	191 AND REVIEW LITERATURE
199	0	191 AND REVIEW SYSTEMATIC
200	0	191 AND REVIEW ACADEMIC
201	3	191 AND LITERATURE REVIEW
202	2	191 AND SYSTEMATIC REVIEW
203	0	191 AND ACADEMIC REVIEW
204	1	191 AND UEBERSICHTSARBEIT
205	12	192 TO 204
206	8	191 AND CT=META ANALYSIS
207	8	191 AND CT=META-ANALYSIS
208	1	191 AND DT=META-ANALYSIS
209	15	191 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
210	15	206 TO 209
211	22	205 OR 210 Ergebnis (Basis 1 + 2) + ökonomische Reviews
212	98	173
213	0	212 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
214	5	212 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
215	0	212 AND CTG=RANDOMISIERUNG
216	1	212 AND CT D RANDOM ALLOCATION
217	0	212 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
218	0	212 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
219	0	212 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
220	2	212 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
221	2	212 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
222	6	212 AND CT D PLACEBO?
223	0	212 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
224	0	212 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
225	0	212 AND RCT
226	9	212 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
227	7	212 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
228	15	212 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
229	5	212 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
230	0	212 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
231	0	212 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
232	4	212 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
233	0	212 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
234	1	212 AND EINFACH? ? ?BLIND?
235	3	212 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
236	0	212 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
237	0	212 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
238	6	212 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
239	0	212 AND ZUFALL?
240	1	212 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
241	0	212 AND UEBERKREUZ?
242	10	212 AND PLA#EBO?

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
243	1	212 AND MASK?
244	22	213 TO 243
245	0	212 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
246	30	212 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
247	1	212 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
248	0	212 AND CCT
249	7	212 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
250	1	212 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
251	21	212 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
252	5	212 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
253	46	245 TO 252
254	3	212 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
255	1	212 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
256	10	212 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
257	10	254 TO 256
258	48	244 OR 253
259	27	244 OR 257
260	49	253 OR 257
261	51	244 OR 253 OR 257
262	98	173
263	0	262 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
264	0	262 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
265	0	262 AND DT=VALIDATION STUDIES
266	0	262 AND DT=REPORT
267	0	262 AND DT=CLINICAL TRIAL
268	0	262 AND DT=EVALUATION STUDIES
269	0	262 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
270	0	262 AND DT=MULTICENTER STUDY
271	0	262 AND DT=TECHNICAL REPORT
272	59	262 AND (STUDY OR STUDIE?)
273	47	262 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
274	11	262 AND REPORT?
275	0	262 AND RESEARCH ARTICLE?
276	0	262 AND TECHNICAL REPORT?
277	77	263 TO 276 Ergebnis (Basis 1 + 2) + ökonomische Primärstudien
278	81	190 OR 211 OR 261 OR 277
279	2516	32
280	2	279 AND CT D ETHICS
281	0	279 AND CT D MORALS
282	1	279 AND CT D INFORMED CONSENT
283	0	279 AND CT=MORALITY
284	0	279 AND CT=SOCIAL JUSTICE
285	0	279 AND CT=JUSTICE
286	0	279 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
287	1	279 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
288	0	279 AND CT=FREEDOM
289	0	279 AND CT=ALTRUISM
290	0	279 AND CT=HUMAN RIGHTS
291	5	279 AND ETHIC?
292	0	279 AND BIOETHIC?

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
293	0	279 AND HUMAN RIGHTS
294	0	279 AND MORAL?
295	0	279 AND JUSTICE
296	0	279 AND AUTONOMY
297	0	279 AND BENEFICENC?
298	2	279 AND ETHIK?
299	1	279 AND ETHISCH?
300	0	279 AND MENSCHENRECHTE
301	10	280 TO 300 Ergebnis (Basis 1 + 2) + Ethikartikel
302	2027	136
303	77	277
304	828	120
305	51	261
306	324	70
307	22	211
308	2	49
309	1	190
310	2107	137
311	81	278
312	10	301
313	2107	310 TO 312
314	2516	31
315	18	314 AND CT D MASS SCREENING
316	36	314 AND CT D SCREENING
317	10	314 AND CTG D REIHENUNTERSUCHUNG
318	0	43 AND SCREENING#
319	0	43 AND REIHENUNTERSUCHUNG##
321	36	315 TO 319
322	115	314 AND CT D PREVENTION
323	90	314 AND CT D PROPHYLAXIS
324	5	314 AND CT D HEALTH PROMOTION
325	3	314 AND CTG D PRAEVENTION?
326	0	43 AND PREVENTION#
327	0	43 AND PROPHYLAX%S?
328	6	314 AND HEALTH PROMOTION#
329	0	43 AND (PRÄVENTION## OR PRAEVENTION##)
330	0	43 AND (FRUEHERKENNUNG## OR FRÜHERKENNUNG##)
331	120	322 TO 330
332	105	314 AND PROGROS?
333	321	314 AND PREDICT?
334	3	314 AND PR##DIKTI?
335	2	314 AND ENTDECK?
336	159	314 AND DETE%T?
337	171	314 AND IDENTIFI?
338	0	314 AND FR##HSTADI?
339	3	314 AND (EARLY#STAGE? OR EARLY STAGE?)
340	4	314 AND (EARLY#DIAGNOSIS? OR EARLY DIAGNOSIS?)
341	1	314 AND FR##HDIAGNOS?
342	35	314 AND ASYMPTOMATI?
343	0	314 AND RISK ASSESMENT?
344	1	314 AND (RISK MODEL OR RISK#MODEL)
345	46	314 AND (FRAMINGHAM? OR PROCAM?)
346	185	314 AND CT=RISK ASSESSMENT

Fortsetzung: DIMDI Superbase Recherche

Nr	Hits	Suchformulierung
347	1478	314 AND RISK FACTOR#
348	1723	332 TO 347
349	1772	321 OR 331 OR 348
350	1772	check duplicates: unique in s=349
351	43	314 AND CT=DIAGNOSIS
352	29	314 AND CT D SENSITIVITY AND SPECIFICITY
353	46	314 AND CT D DIAGNOSTIC TECHNIQUES
354	1	314 AND CTG=DIAGNOSE?
355	208	314 AND CTG D DIAGNOSTISCH?
356	5	314 AND ROC
357	3	314 AND FALSE NEGATIVE
358	1	314 AND FALSE POSITIVE
359	47	314 AND PREDICTIVE VALUE#
360	2	314 AND LIKELIHOOD RATIO#
361	4	314 AND CT = DIAGNOSTIC IMAGING
362	28	314 AND ((SENSITIVITAET AND SPEZIFITAET) OR (SENSITIVITÄT AND SPEZIFITÄT))
363	0	314 AND FALSCH NEGATIV#
364	0	314 AND FALSCH POSITIV#
365	9	314 AND CT=DIAGNOSTIC ACCURACY
366	0	314 AND PR##DIKT? WERT
367	353	351 TO 366
368	30	s = 367 NOT s = 313 Ergebnis (Basis 1 + 2) + Diagnosestudien
369	263	s = 350 NOT s = 313 Ergebnis (Basis 1 +2) + Screeningstudien

8.1.3 Suchstrategien der Nachrecherche**A) PubMed:**

Nr	Hits	Suchformulierung
6	442	Search #16 NOT #18 Limits: English, French, German, Publication Date from 2004/04/01 to 2006, Humans
5	471	Search #16 NOT #18 Limits: English, French, German, Publication Date from 2004/04/01 to 2006
4	103725	Search Letter [PT] OR editorial [PT] Limits: English, French, German, Publication Date from 2004/04/01 to 2006
3	509	Search #1 NOT #2 Limits: English, French, German, Publication Date from 2004/04/01 to 2006
2	24713	Search "Myocardial Ischemia"[MeSH] Limits: Publication Date from 2004/04/01 to 2006
1	743	Search ("Homocysteine"[MeSH]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH]) Limits: Publication Date from 2004/04/01 to 2006

B) EMBASE

Nr	Hits	Suchformulierung
2	-	CTG=HOMOCYSTEIN
3	4896	HOMOCYSTEIN OR HOMOCYSTEIN
4	12278	CT=HOMOCYSTEINE?
5	-	CTG=KORONARE HERZKRANKHEIT
6	172	KHK
7	-	CTG=KORONARSKLEROSE
8	-	CTG=HERZKRANKHEITEN
9	83877	CT D MYOCARDIAL ISCHEMIA OR CTG D MYOKARDINFARKT
10	19040	HERZKRANKHEIT? OR KORONARSKLEROSE
11	24714	HERZKRANKHEIT? OR MYOKARDINFARKT
12	34532	CT=CORONARY ARTERY DISEASE?
13	39993	CORONARY HEART DISEASE?
14	11078	CAD
15	8890	CHD
16	41251	16 41251 CORONARY ARTERY DISEASE?
17	79576	CORONARY HEART DISEASE? OR MYOCARDIAL INFARCTION?
18	12309	2 TO 4
19	172278	5 TO 17
20	2108	18 AND 19
32	82837	CT D CARDIOVASCULAR DISEASE?
33	6334	18 AND 32
34	4349	33 NOT 20
45	3964	34 AND LA=(GERM OR ENGL)
46	1780	45 AND PY>=2004
47	1450	check duplicates: unique in s = 46

8.2 Checklisten zur Bewertung der methodischen Studienqualität

Checkliste 1b zur Bewertung systematischer Reviews (GSWG-TAHC)

Checkliste HTA „Stellenwert der Homozystein-Bestimmung als Risikofaktor für die KHK“					
Quelle:					
A Fragestellung	J	N	?	T	Kommentar
1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?					
B Informationsgewinnung					
1. Dokumentation der Literaturrecherche:					
a) Wurden die genutzten Quellen und Suchzeiträume dokumentiert?					
b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?					
2. Wurden Einschlusskriterien definiert?					
3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?					
4. Wurden der Forschungsfrage entsprechende Ergebnisparameter verwendet?					
C Bewertung der Informationen					
1. Dokumentation der Studienbewertung:					
a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?					
b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?					
c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?					
2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?					
3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?					
D Informationssynthese					
1. Quantitative Informationssynthesen:					
a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?					
b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?					
c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?					
2. Qualitative Informationssynthesen:					
a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?					
b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?					
E Schlussfolgerungen					
1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?					
2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?					
3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?					
4. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?					
5. Ist ein „Update“ des Review eingeplant?					
Scorebildung:					
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird					
berücksichtigt:			ausgeschlossen:		
Legende:	J = Ja		N = Nein		
	? = Unklar (nicht berichtet)		T = Trifft nicht zu		

8.3 Extraktionstabellen

Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Kuo 2005
Forschungsfrage	Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und Alterserkrankungen (kognitive Funktionsstörungen, KHK, Demenz etc.)
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1966 bis März 2004
Quellen	- MEDLINE (nur englischsprachige Artikel) - Abgleich der Referenzen („footnote chasing“)
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet
Informationssynthese	Tabellarisch, narrativ
Scorepunkte	9
Primärstudien	
Anzahl	8 (relevant für Risikofragestellung)
Design	Prospektive Kohortenstudien (6), eingebettete Fall-Kontrollstudie (2)
relevante Referenzen	Stehouwer 1998, Bots 1999, Ridker 1999, Nurk 2002, Bostom 1999, Kark 1999, Vollset 2001
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	- Erhöhte Hcy-Spiegel = Prädiktor für kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, kardiale Mortalität, Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, KHK - Prävention durch Senkung des Hcy-Spiegels
Schlussfolgerung	Kein Konsens für ein reguläres Screening bei asymptomatischen älteren Patienten
Bemerkungen	
Es wurden weitere Studien (Endpunkt = Schlaganfall) eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden.	

Quelle	Homocysteine Studies Collaboration 2002
Forschungsfrage	Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und Risiko für ischämische Herzerkrankungen und Schlaganfall
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1966 bis Januar 1999
Quellen	- MEDLINE - Handsuche, Referenzenabgleich
Qualitätsbewertung	Durchführung getrennter Metaanalysen für prospektive (12) bzw. retrospektive (18) Studien.
Informationssynthese	Tabellarisch, narrativ, metaanalytische Berechnungen
Scorepunkte	16
Primärstudien	
Anzahl	10 Studien, 11 Referenzen (relevant für Risikofragestellung)
Design	Prospektive Kohortenstudien (2), eingebettete Fall-Kontrollstudie (8)
Relevante Referenzen	Stampfer 1992 und Verhoef 1997, Alfthan 1994, Arnesen 1995, Evans 1997, Ubbink 1998, Stehouwer 1998, Folsom 1998, Wald 1998, Bots 1999, Whincup 1999
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	- Hcy-Konzentrationen korreliert mit Raucherstatus und systolischer Blutdruck OR = 0,83 (95 % KI: 0,77 bis 0,89) für prospektive Studien OR = 0,67 (95 % KI: 0,62 bis 0,71) für retrospektive Studien mit Populationskontrollen OR = 0,73 (95 % KI: 0,64 bis 0,83) für retrospektive Studien mit anderen Kontrollen
Schlussfolgerung	Durchführung von RCT, um Kausalzusammenhang zu untersuchen (Ableitung von Implikationen davon abhängig)
Bemerkungen	
Es wurden weitere (retrospektive) Studien (18) eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden. Auch die Arbeit von Omenn (2002) konnte nicht eingeschlossen werden, da diese nicht als Volltext publiziert ist.	

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Ford 2002
Forschungsfrage	Zusammenhang von Hcy-Blutspiegeln und Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall (mit Fokus auf Fall-Kontrollstudien und eingebettete Fall-Kontrollstudien)
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Siehe Quellen
Quellen	- MEDLINE (1966 bis 1999) - EMBASE (1974 bis 1999) - SciSearch (1974 bis 1999) - Dissertation Abstracts (1999)
Qualitätsbewertung	Anhand von fünf Kriterien (Studiendesign, „Response“-Rate, Ausschlusskriterien, Art der Kontrollen, Confounder) wurde Score von 0 bis 10 gebildet.
Informationssynthese	Metaanalyse („Box-Plots“), tabellarisch, narrativ
Scorepunkte	19
Primärstudien	
Anzahl	15 Referenzen = 13 Studien (relevant für Risikofragestellung)
Design	Prospektive Kohortenstudien (3), eingebettete Fall-Kontrollstudien (10)
Relevante Referenzen	Bostom 1999, Stehouwer 1998, Ubbink 1998, Israelson 1993, Alfthan 1994, Arnesen 1995, Ma 1996 + Stampfer 1992 + Chasan-Taber 1996, Evans 1997, Verhoef 1997, Folsom 1998, Wald 1998, Bots 1999, Whincup 1999
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	Für KHK (für 5 µmol / l Anstieg des Hcy-Spiegels): OR = 1,06 (95 % KI: 0,99 bis 1,13) für zwei Kohortenstudien OR = 1,23 (95 % KI: 1,07 bis 1,41) für zehn eingebettete Fall-Kontrollstudien OR = 1,70 (95 % KI: 1,50 bis 1,93) für 26 Fall-Kontrollstudien
Schlussfolgerung	- Erhöhter Bedarf an prospektiven Studien zur Klärung des Sachverhalts
Bemerkungen	
Es wurden weitere Studien (26 Fall-Kontrollstudien) eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden.	

Quelle	Wald 2002
Forschungsfrage	Hcy + kardiovaskuläre Erkrankungen, Evidenzsuche zur Kausalität
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Bis Oktober 2001
Quellen	- MEDLINE - CINAHL - EMBASE - Cochrane Library - PsycINFO - ClinPSYC - Handsuche, Referenzenabgleich
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet
Informationssynthese	Tabellarisch, narrativ, metaanalytische Berechnungen
Scorepunkte	15

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Wald 2002
Primärstudien	
Anzahl	19 Referenzen = 16 Studien (eingeschlossen)
Design	Prospektive Studien
Relevante Referenzen	Metaanalyse: Evans 1997, Knekt 2001, Alfthan 1994, Fallon 2001, Whincup 1999, Stehouwer 1998, Folsom 1998, Ridker 1999, Wald 1998, Stampfer 1992, Kark 1999, Bots 1999, Arnesen 1995, Vollset 2001 Review: Verhoef 1997, Bostom 1999, Stehouwer 1998, Voutilainen 2000
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	5 µmol / l Anstieg des Hcy-Spiegels (Risiko für ischämische Herzerkrankungen): OR = 1,43 (KI 95 %, 1,11 bis 1,84) MTHFR-Studien / Fall-Kontrollstudien OR = 1,23 (KI 95 %, 1,14 bis 1,32) Prospektive Studien OR = 1,32 (KI 95 %, 1,19 bis 1,45) prospektive Studien (bereinigt) (Trend: OR↓ mit ↑Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses)
Schlussfolgerung	- Signifikante Assoziation zwischen Hcy-Konzentration und ischämischen Herzerkrankungen - Keine signifikante Heterogenität!
Bemerkungen	
Zwei Beziehungen untersucht: 1. Genetische Varianten (MTHFR-TT / CC) + kardiovaskuläre Erkrankungen (anhand von 46 Fall-Kontrollstudien) 2. Hcy-Spiegel + kardiovaskuläre Erkrankungen (a) ischämische Herzerkrankung = 16 prospektive Studien, (b) Schlaganfall = 8 prospektive Studien) → hier nur 2a relevant, d. h. nur diese 16 Studien werden einbezogen	

Quelle	Booth 2000
Forschungsfrage	Entwicklung von Leitlinien für das Screening und die Behandlung von Hyperhomozysteinämie im Zshg. mit CAD
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1966 bis Juni 1999
Quellen	- MEDLINE (nur englischsprachig) - Handsuche, Referenzenabgleich
Qualitätsbewertung	Nach Studiendesign (5-Punkte-Skala), Canadian Task Force
Informationssynthese	Narrativ, abgeleitete Empfehlungen tabellarisch
Scorepunkte	11
Primärstudien	
Anzahl	13 (für Risikofragestellung relevant)
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (8), prospektive Kohortenstudien (5)
Relevante Referenzen	Wald 1998, Stampfer 1992, Arnesen 1995, Bots 1999, Folsom 1998, Evans 1997, Alfthan 1994, Verhoef 1997, Ubbink 1998, Stehouwer 1998, Bostom 1999
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	- 8 eingebettete Fall-Kontrollstudien = widersprüchliche Ergebnisse - Hoher Hcy-Spiegel assoziiert mit Myokardinfarkt, kardiale Mortalität (in 4 von 7 Studien) und CAD (1) - Framingham-Kohorte: Kardiale Mortalität RR = 1,52 (95 % KI: 1,16-1,98), Gesamtmortalität RR = 1,54 (95 % KI: 1,31-1,82) - Nygard 1997 hingegen liefert zwingende Evidenz sowohl für die kardiale als auch für die Gesamtmortalität
Schlussfolgerung	- Unzureichende Evidenz für die Empfehlung eines Screenings
Bemerkungen	
Außerdem wurden 30 Fall-Kontrollstudien ins Review eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden.	

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Ueland 2000
Forschungsfrage	Hcy-Spiegel + kardiovaskuläres Risiko
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	1988 bis Oktober 1999
Quellen	- MEDLINE (nur englischsprachige Arbeiten) - Handsuche, Referenzenabgleich
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet
Informationssynthese	Narrativ, tabellarisch, metaanalytische Berechnungen
Scorepunkte	14
Primärstudien	
Anzahl	13 (relevant für Risikofragestellung) + 1 Abstract (A'Brook 1998)
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (10), prospektive Kohortenstudien (3)
Relevante Referenzen	Alfthan 1994, Arnesen 1995, Bostom 1999, Bots 1999, Evans 1997, Folsom 1998, Kark 1999, Ridker 1999, Stampfer 1992, Stehouwer 1998, Ubbink 1998, Wald 1998, Whincup 1999
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	5 µmol / l Anstieg des Hcy-Spiegels (Risiko für Herzerkrankungen): OR = 1,13 (KI 95 %: 1,07-1,19) für Männer OR = 1,61 (KI 95 %: 1,34-1,92) für Frauen OR = 1,20 (KI 95 %: 1,14-1,25) insgesamt
Schlussfolgerung	- Angaben für das Risiko aus prospektiven Studien geringer - Zu beachten: lange Follow-Up-Zeiträume (teilweise > 10 Jahre) - Erhöhter Hcy-Spiegel = kausaler Risikofaktor
Bemerkungen	
- Review = Update von Boushey 1995 (siehe ausgeschlossene Reviews) - Mehrere Aspekte abgehandelt, hier nur Assoziation Hcy + KHK beachtet	

Quelle	Taylor 2000
Forschungsfrage	Hcy = Risikofaktor für KHK?
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1976 bis Januar 1999
Quellen	- MEDLINE (englischsprachige Literatur)
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet, (Auswertungen nach Studiendesign getrennt)
Informationssynthese	Tabellarisch, narrativ
Scorepunkte	11
Primärstudien	
Anzahl	11
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (9), prospektive Kohortenstudien (2)
Relevante Referenzen	Stampfer 1992, Arnesen 1995, Wald 1998, Stehouwer 1998, Bots 1999, Chasan-Taber 1996, Alfthan 1994, Evans 1997, Folsom 1998, Verhoef 1997
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	- Retrospektive und Querschnittsstudien zeigen Assoziation - Ergebnisse prospektiver Studien nicht konsistent: - 8 prospektive Studien – Hcy = Risikofaktor - 5 prospektive Studien – Hcy kein Risikofaktor
Schlussfolgerung	- Screening wird nicht empfohlen
Bemerkungen	
- Weiterhin wurden 17 retrospektive Studien, 1 Metaanalyse (Boushey 1995) und 2 prospektive Studien (Schlaganfall) in das Review eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden	

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Cleophas 2000
Forschungsfrage	Hcy-Spiegel + KHK-Risiko
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	1976 bis 1999
Quellen	- MEDLINE
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet (nach Studiendesign ausgewertet)
Informationssynthese	Narrativ, metaanalytische Berechnungen
Scorepunkte	12
Primärstudien	
Anzahl	9
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (7), prospektive Kohortenstudien (2)
Relevante Referenzen:	Wald 1998, Arnesen 1995, Stehouwer 1998, Chasan-Taber 1996, Verhoef 1997, Alfthan 1994, Evans 1997, Folsom 1998
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	<ul style="list-style-type: none"> - OR = 1,49 (KI 95 %: 1,33-1,67) prospektive Kohortenstudien - OR = 1,62 (KI 95 %: 1,50-1,74) Fall-Kontrollstudien - Signifikante Heterogenität, „Funnel-Plot“ deutet auf „Publication“-Bias - Ergebnisse der prospektiven Studien sehr inkonsistent (5 Studien fanden keine signifikante Assoziation) - Zu beachten: unterschiedliche Adjustierung in den einzelnen Studien
Schlussfolgerung	<ul style="list-style-type: none"> - Trotz dagegen sprechender Ergebnisse (Fall-Kontrollstudien) kann Hcy nicht als kausaler Risikofaktor manifestiert werden - Womöglich deutet ein erhöhter Hcy-Spiegel auf einen ungesunden Lebensstil (= Indikator) - Weiterer Forschungsbedarf (Adjustierung für Lebensstil)
Bemerkungen	
- Weiterhin wurden 22 Studien irrelevanten Designs (Fall-Kontrollstudien) und eine prospektive Studie (Schlaganfall) in das Review eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden	

Quelle	Christen 2000
Forschungsfrage	Hcy-Spiegel = kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen?
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	1966 bis September 1998
Quellen	- MEDLINE (englischsprachige Arbeiten) - Handsuche, Abgleich der Referenzen
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet (nur nach Studiendesign ausgewertet)
Informationssynthese	Narrativ, tabellarisch, metaanalytisch
Scorepunkte	15
Primärstudien	
Anzahl	8 (relevant für Risikofragestellung)
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (7), prospektive Kohortenstudien (1)
Relevante Referenzen	Alfthan 1994, Arnesen 1995, Chasan-Taber 1996, Verhoef 1997, Evans 1997, Wald 1998, Folsom 1998
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	<ul style="list-style-type: none"> - Wegen bedeutender Unterschiede in den Primärstudien, keine Angabe einer gepoolten Größe möglich - Ergebnisse prospektiver Studien deuten auf schwache bzw. keine Assoziation - Die prospektiven Studien, deren Ergebnisse auf positive Assoziation deuten, haben z. T. Risikogruppen untersucht - Ergebnisse anderer Studien deuten auf Assoziation, sind aber in ihrer Aussagekraft limitiert
Schlussfolgerung	<ul style="list-style-type: none"> - Kausale Assoziation wird nicht postuliert - Weiterer Forschungsbedarf: RCT zur Folatesupplementation
Bemerkungen	
- Weiterhin wurden 23 Studien irrelevanten Designs (18 Fall-Kontroll-, 5 Querschnittsstudien), die hier keine Beachtung finden	

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Eikelboom 1999
Forschungsfrage	Hcy-Level + Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1965 bis Januar 1999
Quellen	- MEDLINE - Handsuche, Abgleich der Referenzen
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet (nach Studiendesign ausgewertet)
Informationssynthese	Narrativ, tabellarisch
Scorepunkte	10
Primärstudien	
Anzahl	11 (relevant für Risikofragestellung)
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudien (10), prospektive Kohortenstudien (1)
Relevante Referenzen	Stampfer 1992, Wald 1998, Arnesen 1995, Stehouwer 1998, Bots 1999, Chasan-Taber 1996, Verhoef 1997, Alfthan 1994, Evans 1997, Folsom 1998
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	Zu den prospektiven Studien (abzüglich der Referenzen 74, 77, 80 = Schlaganfall): - Sechs Studien zeigen signifikante, positive Assoziation - 5 Studien hingegen zeigen keine bzw. nur sehr geringe Assoziationen - Aufgrund signifikanter Heterogenität ist eine gepoolte Gesamtgröße nicht angegeben bzw. errechnet worden
Schlussfolgerung	Ergebnisse unterstellen eine strenge, dosisabhängige, positive Assoziation zwischen Hcy-Spiegel und kardiovaskulärer Erkrankung. Diese scheint von anderen (bekannten) Risikofaktoren unabhängig zu sein.
Bemerkungen	
- Weiterhin wurden 8 große retrospektive Studien sowie Genstudien und 3 prospektive Studien (Schlaganfall) in das Review eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden	

Quelle	Danesh 1998
Forschungsfrage	Assoziation zwischen Hcy-Spiegel und CHD
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Bis Mitte 1998
Quellen	- Datenbanken nicht berichtet - Handsuche, Abgleich der Referenzen - Expertenbefragung
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet (nach Studiendesign getrennt ausgewertet)
Informationssynthese	Narrativ, Metaanalyse
Scorepunkte	12
Primärstudien	
Anzahl	5 (für uns relevant)
Design	Eingebettete Fall-Kontrollstudie
Relevante Referenzen	Stampfer 1992, Wald 1998, Evans 1997, Alfthan 1994, Arnesen 1995

Fortsetzung Tabelle 15: Systematische Reviews zur Risikofragestellung

Quelle	Danesh 1998
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	<p>5 µmol / l Anstieg des Hcy-Spiegels (Risiko für KHK):</p> <p>OR = 1,9 (KI 95 %: 1,6-2,3) für retrospektive Studien</p> <p>OR = 1,6 (KI 95 %: 1,4-1,7) für retrospektive Studien mit Populationskontrollen</p> <p>OR = 1,3 (KI 95 %: 1,1- 1,5) für prospektive Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektive Studien nicht adjustiert - Bei Adjustierung: Assoziation = kleiner - Signifikante Heterogenität vorliegend
Schlussfolgerung	<ul style="list-style-type: none"> - Auswertungen unterschiedlicher Designs deuten darauf, dass retrospektive Ergebnisse systematischen Fehlern unterliegen - Keine Studie beachtet „natürliche“ Schwankungen des Hcy-Spiegels - Nur eine Metaanalyse über die Rohdaten der Primärstudien könnte Aufklärung verschaffen (Konfounder)
Bemerkungen	
- Weiterhin wurden 17 retrospektive Studien in das Review eingeschlossen, die hier keine Beachtung finden	

CAD = Coronary Artery Disease. CHD = Coronary Heart Disease. Hcy = Homocystein. KHK = Koronare Herzkrankheit.
 KI = Konfidenzintervall. MTHFR = Methylentetrahydrofolat-Reduktase. OR = Odds Ratio. RCT = Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie). RR = Relatives Risiko.

Tabelle 16: In Reviews eingeschlossene prospektive Kohortenstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	Kohorte	Alter Spanne (Jahre)	Zielgrößen	„Fol-low Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy Blutwerte $\mu\text{mol/l}$ Plasma; MW (SD)	Hazard Ratio (KI 95 %)	Kovariaten
Nurk 2002	Hordaland Homocysteine Study (5 Jahre)	a) 12288 b) 3402 (Ohne vorbestehende KHK) Gesamtkohorte a) 12595 b) 4766 (Bevölkerungsbezogen)	a) 40-42 b) 65-67	Kardiovaskuläre Hospitalisierungsrate	5,3	Quintilen in $\mu\text{mol/l}$ Plasma < 9 9 bis 11,9 12 bis 14,9 15 bis 19,9 ≥ 20	a) HRR ¹ (95 % KI) < 9 = 1,0 (Ref.) 9-11,9 = 0,87 (0,68-1,08) 12-14,9 = 0,89 (0,65-1,19) 15,19,9 = 1,16 (0,74-1,72) $\geq 20 = 1,08$ (0,56-1,85) b) HRR (95 % KI) < 9 = 1,0 (Ref.) 9-11,9 = 0,98 (0,71-1,35) 12-14,9 = 0,99 (0,0,70-1,40) 15-19,9 = 1,64 (1,14-2,36) $\geq 20 = 1,19$ (0,68-2,10)	Alter, Rauchen, Geschlecht, Diabetes, Cholesterinspiegel, BMI, systolischer Blutdruck ²
Vollset 2001	Hordaland Homocysteine Study (4 Jahre)	4766 (Bevölkerungsbezogen)	65-67	Gesamtmortalität; kardiovaskuläre Mortalität	4,1	Quintilen in $\mu\text{mol/l}$ Plasma < 9 9 bis 11,9 12 bis 14,9 15,0 bis 19,9 ≥ 20	Gesamtmortalität: < 9 = 1,0 (Ref.) 9-11,9 = 1,33 (0,81-2,21) 12-14,9 = 2,02 (1,22-3,34) 15,19,9 = 2,48 (1,45-4,23) $\geq 20 = 3,56$ (1,92-6,60) Gesamt: 1,49 (1,28-1,72) ³ Kardiovaskuläre Mortalität: < 9 = 1,0 (Ref.) 9-11,9 = 1,25 (0,58-2,73) 12-14,9 = 2,13 (0,99-4,56) 15,19,9 = 2,60 (1,16-5,84) $\geq 20 = 3,48$ (1,38-8,79) Gesamt 1,50 (1,21-1,85) ³	Alter, Geschlecht, Cholesterin, syst. / diast. Blutdruck, Rauchen, BMI, körperliche Aktivität
Bostom 1999	Framingham Study	1933 (Bevölkerungsbezogen)	59-91	Gesamtmortalität; kardiovaskuläre Mortalität	10	12,55 (7,19)	Gesamtmortalität: 1,54 (1,31-1,82) ⁴ Kardiovaskuläre Mortalität: 1,52 (1,16-1,98) ⁴	Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Diabetes, Raucherstatus, Cholesterin, HDL

Fortsetzung Tabelle 16: In Reviews eingeschlossene prospektive Kohortenstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	Kohorte	Alter Spanne (Jahre)	Zielgrößen	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy Blutwerte $\mu\text{mol/l}$ Plasma; MW (SD)	Hazard Ratio (KI 95 %)	Kovariaten
Kark 1999	Jerusalem	1788 (Bevölkerungsbezogen)	> 50	Kardiovaskuläre Mortalität	9-11	Männer 13,2 (7,8) Frauen 11,6 (5,3)	< 8,52 = 1,0 (Ref.) 8,53-10,11 = 1,42 (0,92-2,18) 10,12-11,89 = 1,28 (0,84-1,96) 11,90-14,69 = 1,53 (1,01-2,33) $\geq 1,47 = 1,97 (1,31-2,98)$ Gesamt: 1,70 (1,04-2,78 %) ⁵	Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL, Blutglukose, Kreatinin, Gesundheitszustand
Stehouwer 1998	Zutphen Elderly Study	878 Männer (Bevölkerungsbezogen)	64-84	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Mortalität	10	1. Terzil 10,5 (1,4) 2. Terzil 14,3 (1,1) 3. Terzil 23,5 (11,3)	Myokardinfarkte („first ever“), RR: 1. Terzil = 1 (Ref.) 3. Terzil = 1,17 (0,72-1,89) Kardiovaskuläre Mortalität, RR: 1. Terzil = 1 (Ref.) 3. Terzil = 1,58 (0,93-2,69)	Alter, BMI, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL, Diabetes, Rauchen
Ubbink 1998	Caerphilly Cohort Study	2136 Männer (Bevölkerungsbezogen)	50-64	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle (= KHK)	5	11,8 (95 % KI: 7,3 bis 24,5)	1,4 (0,8-2,3) höchste Quintile Hcy (> 16,74 $\mu\text{mol/l}$) vs. niedrigste Quintile (< 8,36 $\mu\text{mol/l}$)	Alter, sozialer Status, Rauchen, BMI, KHK, diastolischer Blutdruck, HDL Cholesterin

¹HRR = Hospitalisation Rate Ratio (Hazard Ratio für Krankenhausaufnahmen)

²Weitere Ergebnisse der Hordaland-Studie: Ältere Gruppe, inklusive Probanden mit vorbestehender KHK: HRR in den Kategorien: < 9 = 1,0 (Ref.); 9-11,9 = 1,0 (0,79-1,27); 12-14,9 = 1,34 (1,05-1,71); 15-19,9 = 1,67 (1,28-2,19); $\geq 20 = 1,94 (1,35-2,78)$; Ältere Gruppe, nur Probanden mit vorbestehender KHK: HRR in den Kategorien: < 9 = 1,0 (Ref.); 9-11,9 = 1,05 (0,72-1,53); 12-14,9 = 1,66 (1,15-2,40); 15-19,9 = 1,67 (1,10-2,52); $\geq 20 = 2,69 (1,35-2,78)$

³ Auswertung als kontinuierliche Variable (Anstieg: Hcy um 5 $\mu\text{mol/l}$)

⁴ Vergleich des höchsten Quartils mit den 3 anderen

⁵ Auswertung als kontinuierliche Variable (Anstieg: Plasma-Hcy um 1 SD)

BMI = Body Mass Index. Hcy = Homocystein. HDL = High Density Lipoprotein. HRR = Hospitalisation Rate Ratio. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung. Ref. = Referenzwert. RR = Relatives Risiko.

Tabelle 17: In Reviews eingeschlossene eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Fol-low Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blut-werte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
Fallon 2001	Caerphilly Cohort Study	312 / 1248 Nur Männer (Matching 1 : 4)	45-59	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle (= KHK)	10	12,2 (95 % KI: 11,8-12,6) / 11,8 (95 % KI: 11,6-12,0)	OR für KHK pro Anstieg des Serum-Hcy um 1 SD: 1,07 (0,93-1,24)	Alter, Rauchen, Hypertonie, Gesamtcholesterin, HDL, Triglyceride, Folate, Vitamin (B 6 / B 12), Alkohol, Diabetes, BMI, Kreatinin
Knekt 2001a	-	a) 75 / 149 (ohne KHK) b) 74 / 147 (mit KHK) Nur Frauen (Matching 1 : 2)	45-64	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle (= KHK)	13	a) 12,2 / 11,0 b) 12,4 / 11,4	a) Ohne KHK, RR < 8,1 = 1 (Ref.) 8,1-9,8 = 0,67 (0,20-2,31) 9,9-11,3 = 0,41 (0,13-1,30) 11,4-13,4 = 0,5 (0,14-1,74) > 13,5 = 0,77 (0,24-2,45) b) Mit KHK < 8,1 = 1 (Ref.) 8,1-9,8 = 1,57 (0,51-4,81) 9,9-11,3 = 2,69 (0,81-8,90) 11,4-13,4 = 2,38 (0,69-8,15) > 13,5 = 3,32 (1,05-10,5)	Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Gesamtcholesterin, BMI
Knekt 2001b	-	a) 272 / 524 (Ohne KHK) b) 166 / 311 (Mit KHK) Nur Männer (Matching 1 : 2)	45-64	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle (= KHK)	13	a) 0,146 / 0,152 (mg / dl) b) 0,163 / 0,149 (mg / dl)	a) Ohne KHK, RR < 7,9 = 1 (Ref.) 7,9-9,1 = 0,69 (0,40-1,19) 9,2-10,4 = 0,64 (0,36-1,12) 10,5-12,3 = 0,77 (0,45-1,30) > 12,4 = 0,90 (0,51-1,60) b) Mit KHK < 7,9 = 1 (Ref.) 7,9-9,1 = 1,98 (0,93-4,23) 9,2-10,4 = 2,15 (0,98-4,70) 10,5-12,3 = 2,40 (1,08-5,35) > 12,4 = 2,23 (1,03-4,85)	Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Cholesterin, BMI, Alkoholkonsum

Fortsetzung Tabelle 17: In Reviews eingeschlossene eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
Voutilainen 2000	KIHD-Study	163 / 163 (Matching 1 : 1)	42-60	Akute Koronarereignisse	8,11	11,2 (3,1) kein Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen	OR 0,88 (0,44- 1,76) höchste Quartile Hcy (> 12,6 $\mu\text{mol} / \text{l}$) vs. übrige Gruppe	Untersuchungsjahre in Kohorte; Rauchen
Bots 1999	Rotterdam Study	104 / 533	MW 71,8 SD 8,0	Myokardinfarkte	2,7	17,3 / 15,2	OR 1,06 (1,02-1,11) für Anstieg Serum-Hcy um 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Geschlecht, Rauchen, vorangegangener Infarkt
Ridker 1999 Ridker 2000	Women's Health Study	122 / 244 (Matching 1 : 2) Nur Frauen	MW 59,3	Kardiovaskuläre Ereignisse: Kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall, PTCA, Bypassoperation	3	14,1 (8,0) / 12,4 (5,8)	Kardiovaskuläre Ereignisse: OR 2,0 (1,1-3,8,) höchste Quartile Hcy (> 13,26 $\mu\text{mol} / \text{l}$) vs. Referenz (< 9,54)	Einnahme von Multivitaminen (SB), BMI, körperliche Aktivität, Hypertonie, Diabetes, familiäre Disposition: Myokardinfarkt
Whincup 1999	British Regional Heart Study	359 / 414	40-59	Myokardinfarkt	12,8	14,2 / 13,5	OR 1,15 (1,00-1,32) für Anstieg Serum-Hcy um 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, BMI, Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL, FEV1, Hkt, Harnsäure, Kreatinin, Rauchen, Diabetes, Alkoholaufnahme, physische Aktivität, Diabetes, KHK, soziale Schicht, Region
Folsom 1998	ARIC Study	232 / 537 (Prävalente KHK aktiv ausgeschlossen)	45-64	Kardiovaskuläre Ereignisse	3,3	8,9 / 8,5	RR 1,28 (0,5 bis 3,3) höchste vs. niedrigste Quintile	Alter, Geschlecht, Rauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, HDL, Hypertonie, Studienzentrum

Fortsetzung Tabelle 17: In Reviews eingeschlossene eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
Wald 1998	BUPA Study	229 / 1126 (Nur Männer)	35-64 MW 53	Kardiovaskuläre Todesfälle	8,7	13,1 / 11,8	OR für Kardiovaskuläre Todesfälle < 10,25 = 1 (Ref.) 10,25-12,32 = 1,43 (1,07-1,92) 12,33-15,16 = 1,46 (1,08-1,97) > 15,17 = 2,90 (2,04-4,12) Gesamt: OR 1,33(1,22-1,59) für Anstieg Serum-Hcy um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, systolischer Blutdruck, Apolipoprotein B
Evans 1997	MRFIT Study	240 / 472	35-57	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle (= kardiale Ereignisse)	11-17	12,6 / 12,9	OR für kardiale Ereignisse 3,7-9,5 = 1 (Ref.) 9,6-11,8 = 1,0 (0,63-1,66) 11,9-14,9 = 0,84 (0,51-1,27) 15,0-80,4 = 0,82 (0,55-1,54)	Alter, Geschlecht, Rauchen, diastolischer Blutdruck, LDL, HDL, Triglyceride, Behandlung
Verhoef 1997	Physicians Health Study Klinisch manifeste KHK bei Kontrollen ausgeschlossen	149 / 149 (Matching 1 : 1) Nur Männer	40-84 MW: 58,2	Angina pectoris und folgende Bypassoperation	9	10,9 / 10,4	OR 1,1 (0,4-3,2) für Plasma-Hcy $\geq 15,8 \mu\text{mol} / \text{l}$ OR 0,9 (0,5 bis 1,6) für Plasma-Hcy $\geq 11,7 \mu\text{mol} / \text{l}$ Gesamt: OR 1,0 (0,8 bis 1,4) für Anstieg Serum-Hcy um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Rauchen, Diabetes, Aspirin-Einnahme, Hypertonie, Quetelet index, Cholesterin, HDL, „Follow Up“-Zeit, Alkoholkonsum
Chasan-Taber 1996	Physicians Health Study	333 / 333 (Matching 1 : 1) Nur Männer	40-84	Tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt	7,5	90. Perzentile 14,1 $\mu\text{mol} / \text{l}$ 95. Perzentile 15,8 $\mu\text{mol} / \text{l}$	OR für Hcy-Spiegel $\geq 95.$ Perzentile: 1,7 (0,9-3,3)	Alter, Rauchen, Diabetes, Aspirineinnahme, Hypertonie, Quetelet Index, Cholesterin, HDL, Angina pectoris

Fortsetzung: Tabelle 17: In Reviews eingeschlossene eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
Alfthan 1994	North Karelia Study	191 / 269	40-64	Myokardinfarkt / Schlaganfall	9	Männer: 9,83 / 9,82 Frauen: 9,39 / 9,28	Männer Hcy > 90. Perzentile OR = 1,06 (0,64-1,77) Hcy > 95. Perzentile OR = 1,05 (0,56-1,95) FRauen: Hcy > 90. Perzentile OR = 1,05 (0,61-1,80) Hcy > 95. Perzentile OR = 1,22 (0,66-2,78)	Alter, Rauchen, Gesamtcholesterin, systolischer Blutdruck
Arnesen 1995	Tromsø Study	122 / 478 (Matching 1 : 4)	12-61	Tödliche und nicht-tödliche KHK-Fälle	3,5	12,7 / 11,3	1,32 (1,05-1,65) Anstieg Serum-Hcy um 4 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Gesamtcholesterin, HDL, Triglyceride, systolischer Blutdruck, Rauchen, Diabetes, Angina pectoris
Israelson 1993	Pilotstudie	15 / 27 (Matching 1 : 1)	53-65	Myokardinfarkt	10,9	11,7 / 10,6	Keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Hcy-Spiegeln und Myokardinfarkt	-
Stampfer 1992	Physicians Health Study	271 / 271	40-84 :8,9	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle	5	11,1 / 10,5	OR für Hcy-Spiegel \geq 95. Perzentile: 3,4 (1,3-8,8)	Diabetes, Hypertonie, Aspirin-Einnahme, Quetelet Index, Gesamtcholesterin, HDL

ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities (Studie). BMI = Body Mass Index. BUPA = British United Provident Association (Studie). FEV1 = Forced Expiratory Volume = Einsekundenatembkapazität. Hcy = Homocystein. HDL = High Density Lipoprotein. Hkt. = Hämatokrit. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. KIHD = („Kuopio Ischaemic Heart Disease (Studie). MW = Mittelwert. N = Anzahl. OR = Odds Ratio. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. RR = Relatives Risiko. SD = Standardabweichung.

Tabelle 18: Einzelstudien zur Risikofragestellung, Kohortenstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	Kohorte	Alter Spanne (Jahre)	Zielgrößen	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	HR (KI 95 %) bzw. RR (95 % KI)	Kovariaten
Virtanen 2005	KIHD-Study	802 Männer (Prävalente KHK aktiv ausgeschlossen)	46-64	Kardiovaskuläre Todesfälle	10,8	Terzile < 9,5 9,5-11,3 > 11,3 MW: 10,8 (3,3)	RR 1,80 (1,02-3,19) höchste Terzile Hcy (> 11,3 $\mu\text{mol} / \text{l}$) vs. andere (< 11,3 $\mu\text{mol} / \text{l}$) (P for Trend 0,097)	Alter, systolischer Blutdruck, LDL, Untersuchungszeitraum
Voutilainen 2004	KIHD-Study	810 Männer; (Prävalente KHK aktiv ausgeschlossen)	46-64	Myokardinfarkte	7,7	Terzilen: < 9,55 9,55-11,26 > 11,26 MW 10,8 (3,3-51,2) mit Ereignis MW:10,4 (2,3-38,7) ohne Ereignis	1,03 (0,57-1,87) höchste Terzile Hcy (> 11,26 $\mu\text{mol} / \text{l}$) vs. niedrigste (< 9,55)	Alter, Untersuchungszeit, Rauchen, BMI, systolischer Blutdruck, LDL, HDL
Zylberstein 2004	Population Study of Women in Gothenburg	1368 Frauen	38-60 MW: 47	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle	24	MW:11,79 (4,58)	Myokardinfarkt: RR 1,86 (1,06-3,26) höchste Quintile Hcy ($\geq 14,18 \mu\text{mol} / \text{l}$) vs. andere (< 14,18 $\mu\text{mol} / \text{l}$) RR 1,03 (0,99-1,07) pro Hcy-Anstieg 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$ Tödlicher Myokardinfarkt: RR 5,14 (2,22-11,92) höchste Quintile Hcy ($\geq 14,18 \mu\text{mol} / \text{l}$) vs. andere (< 14,18 $\mu\text{mol} / \text{l}$) RR 1,07 (1,03-1,11) pro Hcy-Anstieg 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Rauchen, BMI, Triglyceride, Cholesterin, Blutdruck, Vitamin B 12, Kaffeekonsum, Kreatinin, Folsäure
Becker 2003	Hoorn Study	Nicht-Diabetiker: 361	50-75 MW: 63,4	Tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse (ICD-9 410-414)	10	11,3 (9,4-14,1)	HR 0,86 (0,52-1,41) pro Hcy-Anstieg 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Geschlecht, Hypertonie, Cholesterin, HDL, BMI, Rauchen

Fortsetzung Tabelle 18: Einzelstudien zur Risikofragestellung, Kohortenstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	Kohorte	Alter Spanne (Jahre)	Zielgrößen	„Fol-low Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	HR (KI 95 %) bzw. RR (95 % KI)	Kovariaten
Ramachandran 2003	Framingham Study	2491 (Ohne Infarktanamnese) 2242 (Ohne KHK-Anamnese)	60-95 MW: 72	Kongestive Herzinsuffizienz	7,2	Männer: 13,0 (8,8); 28 % > 14 $\mu\text{mol} / \text{l}$ Frauen: 12,0 (5,4); 23 % > 14 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Männer: HR 1,84 (1,06- 3,17) für Hcy > Median (11,7 $\mu\text{mol} / \text{l}$) HR 1,25 (0,99-1,59) Trend über Quartile Frauen: HR 1,93 (1,19-3,14) für Hcy > Median (11,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$) HR 1,47 (1,19-1,82) Trend über Quartile Männer: HR 1,81 (1,01-3,26) für Hcy > Median (11,7 $\mu\text{mol} / \text{l}$) HR 1,25 (0,97-1,62) „end“ über Quartile Frauen: HR 2,04 (1,16-3,58) für Hcy > Median (11,0 $\mu\text{mol} / \text{l}$) HR 1,45 (1,14-1,85) Trend über Quartile	Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, antihypertensive Medikation, Diabetes, Cholesterin, HDL, BMI, Alkoholgenuss, Kreatinin
Ridker 2002	AFCAPS / TexCAPS	5569	Männer: 45-73 Frauen: 55-73	Tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse (Infarkte, instabile Angina, plötzlicher Herztod)	5,2	Quartile: < 9,34 9,34-11,27 11,28-13,52 > 13,52 MW :11,3	Quartile: < 9,34 RR = 1,0 (Referenz) 9,34-11,27 RR = 1,51 (0,95-2,40) 11,28-13,52 RR = 1,34 (0,85-2,13) > 13,52 RR = 1,70 (1,09-2,64)	Geschlecht, Alter, Ehestatus, Hypertonie, Rauchen, familiäre Vorbelastung, C-reaktives Protein, Lipide, Behandlungsgruppe

AFCAPS / TexCAPS = Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. BMI = Body Mass Index. Hcy = Homocystein. HDL = High Density Lipoprotein. HR = Hazard Ratio.

ICD = International Classification of Diseases. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. KIHD = Kuopio Ischaemic Heart Disease Study. LDL = Low Density Lipoprotein.

MW = Mittelwert. p = probability. RR = Relatives Risiko. SD = Standardabweichung.

Tabelle 19: Einzelstudien zur Risikofragestellung, eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Fol-low Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
O'Leary 2004	Busselton Health Survey	215 / 447	40-89 MW: 65,5	Tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse (ICD-9 410-414); CABG, „Angioplasty“	17	Keine Angabe	HR 1,04 (0,88-1,24) pro Hcy-Anstieg um 3 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Geschlecht, BMI, Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin, Diabetes, Hypertonie, systolischer Blutdruck, Rauchen
Hultdin 2004	MONICA- / VIP-Kohorten (Schweden)	50 / 56	MW: 53,7	Myokardinfarkte	8,5	11,4 (2,8) / 10,7 (2,0)	OR 1,13 (0,93-1,38) für Hcy $\geq 10,67 \mu\text{mol} / \text{l}$	Alter
Shai 2004	Nurses Health Study	237 / 458 Frauen (Matching 1 : 2)	61,3	Myokardinfarkte, kardiovaskuläre Todesfälle	8	10,6 / 10,0	RR 1,66 (1,05-2,64) für Hcy-Werte oberhalb der 75. vs. unterhalb der 25. Perzentile	Alter, Rauchen, BMI, familiäre Vorgeschichte, Hypertonie, Diabetes, Hormoneinnahme, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum
de Bree 2003	Dutch Cohort Study	103 / 630 (prävalente KHK zu Studienbeginn aktiv ausgeschlossen)	20-59 MW: 51,6 / 41,5	Kardiovaskuläre Todesfälle	10,3	15,4 / 14,4	1,03 (0,83-1,29) pro Hcy-Anstieg um 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Alter, Studienzentrum, Hypertonie, HDL, Cholesterin, Rauchen, Kreatinin

Fortsetzung Tabelle 19: Einzelstudien zur Risikofragestellung, eingebettete Fall-Kontrollstudien, Studiendetails

Referenz	Studie	N (Fälle / Kontrollen)	Alter Spanne (Jahre)	Falldefinition	„Follow Up“ (Jahre)	Exposition: Hcy-Blutwerte $\mu\text{mol} / \text{l}$ Plasma; MW (SD)	OR / RR (KI 95 %)	Kovariaten
Lind 2003	Malmö Study	241 / 241 Männer (prävalente KHK zu Studienbeginn aktiv ausgeschlossen)	38-61 MW: 48	Myokardinfarkte	17	10,37 / 10,46	RR 1,02 (0,97-1,07) pro Hcy-Anstieg um 1 $\mu\text{mol} / \text{l}$	-
Albert 2002	Physicians Health Study	97 / 192 Männer (Matching 1 : 2)	40-84 MW: 59,6	Plötzlicher Herztod	17	Quartile: MW: 11,2/11,5	Quartile: 1. RR = 1,0 (Ref.) 2. RR = 0,73 (0,38-1,45) 3. RR = 0,61 (0,29-1,28) 4. RR = 1,06 (0,51-2,20)	Alter, Rauchen

BMI = Body Mass Index. Hcy = Homocystein. ICD = International Classification of Diseases. CABG = Coronary Artery Bypass Graft. HR = Hazard Ratio. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. MW = Mittelwert. MONICA = Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease. OR = Odds Ratio. RR = Relatives Risiko. SD = Standardabweichung. VIP = Västerbotten Intervention Project (Studie)

Tabelle 20: Systematische Reviews zur Therapiefragestellung

Quelle	Bazzano 2006
Forschungsfrage	Effekte der Supplementierung mit Folsäure und B-Vitaminen auf das kardiale Risiko und die Gesamtmortalität
Populationscharakteristik	Teilnehmer mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder Nierenerkrankung
Intervention	IG: Supplementierung mit Folsäure (mit oder ohne zusätzlicher Vitamin B 6 / B 12 Gabe) KG: Placebo oder „Usual Care“ (Standardversorgung)
Methodik	
Literaturrecherche	
Zeitraum	Januar 1966 bis Juli 2006
Quellen	- MEDLINE - Referenzabgleich - Expertenbefragung
Qualitätsbewertung	Nicht berichtet
Informationssynthese	Von zwei unabhängigen Gutachtern, narrativ, tabellarisch, metaanalytische Berechnungen
Scorepunkte	18
Primärstudien	
Anzahl	12
Design	RCT
Relevante Referenzen	Baker 2002, Schnyder 2002, Righetti 2003, Lange 2004, Liem 2004, Toole 2004, Wrone 2004, Liem 2005, Boona 2006, Lonn 2006, Righetti 2006, Zoungas 2006
Ergebnisse	
Hauptergebnis des Reviews	RR für kardiovaskuläre Erkrankungen = 0,95 (0,88 bis 1,03) RR für KHK = 1,04 (0,92 bis 1,17) RR für Schlaganfall = 0,86 (0,71 bis 1,04) RR für Gesamtmortalität = 0,96 (0,88 bis 1,04)
Schlussfolgerung	Die Supplementierung mit Folsäure (mit / ohne Kombination von B-Vitaminen) zeigte keinen Effekt hinsichtlich einer Reduktion der jeweiligen Risiken. Ergebnisse laufender großer Studien sollten abgewartet werden.
Bemerkungen	
Nur Studien mit klinischen Endpunkten und Mindest-„Follow Up“ von sechs Monaten eingeschlossen.	

IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit. RCT = Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie). RR = Relatives Risiko.

Tabelle 21: Primärstudien, Therapie, Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Studie: VISP Referenz: Toole 2004, Spence 2001 und 2005	Methodischer Qualitätsscore: 17
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	3680 (1827 / 1853)
Alter (IG / KG)	66,4 (10,8) / 66,2 (10,8)
Geschlecht (IG / KG)	689 Frauen (37,7 %) / 690 Frauen (37,2 %)
Haupteinschlusskriterium	Zustand nach Schlaganfall
Hauptausschlusskriterien	Bekannte Quellen für zerebrale Emboli; schwerwiegende neurologische Vorerkrankungen, terminale Niereninsuffizienz, Vitamin-B 12-Mangel, psychiatrische Vorerkrankungen, Lebenserwartung < 2 Jahre, kürzliche (innerhalb 30 Tagen) kardiale Revaskularisationsinterventionen
Hcy-Mittelwerte (µmol / l)	Gesamtgruppe: 13,4
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	2,5 mg Folsäure + 25 mg B 6 + 0,4 mg B 12 (hochdosiert)
Intervention KG	20 µg Folsäure + 200 µg B 6 + 6 µg B 12 (niedrigdosiert)

Fortsetzung Tabelle 21: Primärstudien, Therapie, Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen

Studie: VISP Referenz: Toole 2004, Spence 2001 und 2005	
Primäre Zielgröße	Nicht kardial (Schlaganfall)
Dauer der Intervention	2 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	-2,3 / -0,3 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich kardialer klinischer Outcomes	KHK (tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Revaskularisierungen): (Fälle: 114 / 123) RR = 0,9 (95 % KI: 0,7-1,1, p = 0,62) Kardiovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall oder KHK): (Fälle: 249 / 257) RR = 1,0 (95 % KI: 0,8-1,2, p = 0,83) Mortalität (Gesamt): (Fälle: 99 / 117) RR = 0,9 (95 % KI: 0,7-1,1, p = 0,24)
Schlussfolgerung	
Keine Reduktion des Risikos durch (erhöhte / niedrige Dosierung) Kombination von Folsäure- und B-Vitamingabe.	

Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko. VISP = Vitamin Intervention for Stroke Prevention (Studie).

Studie: GOES-Study Referenz: Liem 2003; Liem 2005	Methodischer Qualitätsscore: 15
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	593 (300 / 293)
Alter (IG / KG)	64,9 (9,9) / 65,5 (9,7)
Geschlecht (IG / KG)	24 % Frauen / 20 % Frauen
Haupteinschlusskriterium	Zustand nach: Myokardinfarkt, PTCA oder ACVB. Statintherapie, laufende Einnahme von Statinen sowie gelegentliche oder sporadische Einnahme von Vitamin-B-haltigen Präparaten war kein Ausschlussgrund
Hauptausschlusskriterien	Anamnestisch: Vitamin-B 12-Mangel, Behandlung einer Hyperhomozysteinämie, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, schwere Herzinsuffizienz, prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen (Lebenserwartung < 3 Jahre)
Homocysteinemittelwerte (µmol / l)	IG: 12,0 (4,8), KG: 12,2 (3,8)
Studiendesign	
Verblindung	-
Intervention IG	0,5 mg Folsäure pro Tag
Intervention KG	Standardversorgung
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: Todesfälle vaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, kardiale Revaskularisationen, andere Gefäßeingriffe, nicht-vaskuläre Todesfälle,
Dauer der Intervention	2003: 2 Jahre / 2005: 3,5 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Homocysteinspiegels	2003: -2,6 / unverändert (µmol / l) 2005: -
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Kombinationsoutcome (primäres Outcome) : (Fälle: 31 / 28) RR = 1,05 (95 % KI: 0,63-1,75)
Schlussfolgerung	
Keine Reduktion des Risikos durch die tägliche Gabe von Folsäure.	

ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass. GOES = Goes Extention (Studie). IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. RR = Relatives Risiko. TIA = Transitorische ischämische Attacke.

Studie: NORVIT Referenz: Boonaa 2006	Methodischer Qualitätsscore: 16
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	3749 (1: 937, 2: 935, 3: 934, 4: 943)
Alter (IG / KG)	1: 63,6 (11,9), 2: 63,2 (11,6), 3: 62,5 (11,7), 4: 62,6 (11,4)
Geschlecht (IG / KG)	1: 253 (27 %), 2: 239 (26 %), 3: 248 (27 %), 4: 238 (25 %) (Frauen)
Haupteinschlusskriterium	Zustand nach Myokardinfarkt innerhalb von sieben Tagen vor Einschluss
Hauptausschlusskriterien	Prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen (Lebenserwartung < 4 Jahre); laufende Vitamin-B-Therapie, unbehandeltes Vitamin-B-Defizit
Hcy-Mittelwerte (µmol / l):	1: 13,1 (5,0), 2: 12,9 (4,3), 3: 13,3 (6,1), 4: 13,2 (5,2)
Studiendesign	
Verblindung:	Doppelblind
Intervention IG	1: 0,8 mg Folsäure + 0,4 mg B 12 + 40 mg B 6 2: 0,8 mg Folsäure + 0,4 mg B 12 3: 40 mg B 6
Intervention KG	4: Placebo
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte, Schlaganfälle, KHK induzierter plötzlicher Herztod
Dauer der Intervention	3,3 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	1: -3,6, 2: -3,1, 3: 0 4: 0,4 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Kombinationsoutcome (primäres Outcome): 1: RR = 1,22 (KI 95 % = 1,00-1,50) = Trend 2: RR = 1,08 (KI 95 % = 0,93-1,25) 3: RR = 1,14 (KI 95 % = 0,98-1,32)
Schlussfolgerung	
Keine signifikanten Senkungen des Risikos durch Gabe von Folsäure und / oder B-Vitaminen bzw. deren Kombination!	

Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall. NORVIT = Norwegian Vitamin Trial. RR = Relatives Risiko.

Studie: SWISS-HEART Referenz: Schnyder 2002 (Hauptpublikation) Schnyder 2001; Schnyder 2003 (Subgruppenanalysen)	Methodischer Qualitätsscore: 17
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	553 (272 / 281)
Alter (IG / KG)	63,4 (10,6) / 61,8 (11,0)
Geschlecht (IG / KG)	21 Frauen (7,7 %) / 18 Frauen(6,4 %)
Haupteinschlusskriterium	PTCA (mindestens 1 Stenose > 50 %)
Hauptausschlusskriterien	Subakuter Myokardinfarkt, instabile Angina, Niereninsuffizienz
Hcy-Mittelwerte (µmol / l)	11,4 (4,7) / 11,0 (4,5)
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	1 mg Folsäure + 400 µg / d B 12 + 10 mg / d B 6
Intervention KG	Placebo
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: Notwendigkeit der Revaskularisierung, kardiale und nicht-kardiale Todesfälle, nicht-tödlicher Myokardinfarkt
Dauer der Intervention	1 Jahr
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	-3,9 µmol / l (-1,0 µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt: HR = 0,60 (95 % KI: 0,57-1,42) alle Revaskularisationen: HR = 0,69 (95 % KI: 0,51-0,98) Revaskularisation des Zielgefäßes: HR 0,61 (95 % KI: 0,41-0,95) kardiale Mortalität: HR = 0,51 (95 % KI: 0,15-2,00) Gesamtmortalität: HR = 0,52 (95 % KI: 0,21-1,56) alle Ereignisse (primäre Zielgröße): HR = 0,66 (95 % KI: 0,47-0,94)
Schlussfolgerung	
Effekt in Bezug auf Revaskularisierungsrate + Senkung der Gesamtinzidenz nach PTCA wird festgehalten	

Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. HR = Hazard Ratio. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. SWISS-HEART = Schweizer Herzstudie

Studie: FACIT-Studie Referenz: Lange 2004	Methodischer Qualitätsscore: 17																														
„Baseline“-Charakteristika																															
Stichprobengröße (IG / KG)	636 (316 / 320)																														
Alter (IG / KG)	61,4(9,8) / 61,3(10,8)																														
Geschlecht (IG / KG)	76 (24,1 %) Frauen / 70 (21,9 %) Frauen																														
Haupteinschlusskriterium	Zustand nach erfolgreicher Stentimplantation																														
Hauptausschlusskriterien	In-Stent-Restenose, Myokardinfarkt (< 24 h vor Einschluss), Niereninsuffizienz, (Serum-Kreatinin > 1,3 mg / dl), laufende Vitaminbehandlung																														
Hcy-Mittelwerte (µmol/l)	12,2 (4,6) / 12,9 (5,1)																														
Studiendesign																															
Verblindung	Doppelblind																														
Intervention IG	Nach Stentimplantation: 1 mg FS + 5 mg B ₆ + 1 mg B 12 (intravenös) anschl. tägl.: 1,2 mg FS + 48 mg B 6 + 1 mg B 12 (oral)																														
Intervention KG	Placebo																														
primäre Zielgröße	Nicht-klinisch: Durchmesser des Zielgefäßes bei Nachuntersuchung																														
Dauer der Intervention	6 Monate																														
Ergebnisse																															
Veränderungen des Hcy-Spiegels	-3,2 / 0,4 (µmol / l)																														
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Nach im Mittel 8,3 Monaten: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Folatgruppe</td> <td style="text-align: center;">Placebogruppe</td> </tr> <tr> <td>Mortalität:</td> <td style="text-align: center;">1 (0,3 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">1 (0,3 %) (Fälle); p = 1,0</td> </tr> <tr> <td>Myokardinfarkt im Zielgefäß:</td> <td style="text-align: center;">3 (0,9 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">2 (0,6 %) (Fälle); p = 0,37</td> </tr> <tr> <td>CABG:</td> <td style="text-align: center;">8 (2,5 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">5 (1,6 %) (Fälle); p = 0,34</td> </tr> <tr> <td>Wiederholte PCI:</td> <td style="text-align: center;">42 (13,3 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">29 (9,1 %)</td> </tr> <tr> <td>(Fälle); p = 0,09</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Revaskularisation des Zielgefäßes:</td> <td style="text-align: center;">50 (15,8 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">34 (10,6 %)</td> </tr> <tr> <td>(Fälle); p = 0,05</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACE:</td> <td style="text-align: center;">53 (16,8 %) vs.</td> <td style="text-align: center;">35 (10,9 %)</td> </tr> <tr> <td>(Fälle); p = 0,03</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Folatgruppe	Placebogruppe	Mortalität:	1 (0,3 %) vs.	1 (0,3 %) (Fälle); p = 1,0	Myokardinfarkt im Zielgefäß:	3 (0,9 %) vs.	2 (0,6 %) (Fälle); p = 0,37	CABG:	8 (2,5 %) vs.	5 (1,6 %) (Fälle); p = 0,34	Wiederholte PCI:	42 (13,3 %) vs.	29 (9,1 %)	(Fälle); p = 0,09			Revaskularisation des Zielgefäßes:	50 (15,8 %) vs.	34 (10,6 %)	(Fälle); p = 0,05			MACE:	53 (16,8 %) vs.	35 (10,9 %)	(Fälle); p = 0,03		
	Folatgruppe	Placebogruppe																													
Mortalität:	1 (0,3 %) vs.	1 (0,3 %) (Fälle); p = 1,0																													
Myokardinfarkt im Zielgefäß:	3 (0,9 %) vs.	2 (0,6 %) (Fälle); p = 0,37																													
CABG:	8 (2,5 %) vs.	5 (1,6 %) (Fälle); p = 0,34																													
Wiederholte PCI:	42 (13,3 %) vs.	29 (9,1 %)																													
(Fälle); p = 0,09																															
Revaskularisation des Zielgefäßes:	50 (15,8 %) vs.	34 (10,6 %)																													
(Fälle); p = 0,05																															
MACE:	53 (16,8 %) vs.	35 (10,9 %)																													
(Fälle); p = 0,03																															
Schlussfolgerung																															
Inzidenzen sind für die Placebogruppe sogar niedriger (statistisch signifikant)! Subgruppenanalysen deuten darauf, dass Frauen, Diabetiker und Patienten mit Hcy-Werten > 15 µmol/l von der Vitamintherapie profitieren (durch geringere Restenoseraten)!																															

CABG = Coronary Artery Bypass Graft. FACIT = Folic Acid and Carotid Intima-Media Thickness (Studie).

Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall.

MACE = Major Cardiac Event. p = probability. PCI = Percutaneous Coronary Intervention.

Studie: HOPE-2 Referenz: Lonn 2006a; Lonn 2006b	Methodischer Qualitätsscore: 17
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	5522
Alter (IG / KG)	68,8 (7,1) / 68,9 (6,8)
Geschlecht (IG / KG)	796 Frauen (28,9 %) / 763 Frauen (27,6 %)
Haupteinschlusskriterium	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (koronar, zerebral, peripher) oder Diabetiker mit Vorliegen von weiteren klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (40 % der Studienpopulation)
Hauptausschlusskriterium	Laufende Behandlung mit Folsäure / Vitamin-B-Präparaten; Begleiterkrankungen die Compliance und / oder Lebenserwartungen beeinträchtigen.
Hcy-Mittelwerte (µmol / l)	12,2
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	2,5 mg Folsäure + 50 mg B 6 + 1 mg B 12

Fortsetzung: Studie Hope-2

Studie: HOPE-2 Referenz: Lonn 2006a; Lonn 2006b	Methodischer Qualitätsscore: 17
Intervention KG	Placebo
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall
Dauer der Intervention	5 Jahre
Ergebnisse:	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	-2,4 / + 0,8 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Kombinationsoutcome (primäres Outcome): RR = 0,95 (95 % KI: 0,84-1,07, p = 0,41) Kardiovaskuläre Mortalität: RR = 0,96 (95 % KI: 0,81-1,13, p = 0,59) Myokardinfarkt: RR = 0,98 (95 % KI: 0,85-1,14, p = 0,82)
Schlussfolgerung	
Keine Reduktion des Risikos durch Kombination von Folsäure- und B-Vitamingabe.	

Hcy = Homocystein. HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation (Studie). IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzerkrankung. KI = Konfidenzintervall. p = probability. RR = Relatives Risiko.

Tabelle 22: Primärstudien, Therapie, dialysepflichtige Patienten

Studie: Wrone 2004	Methodischer Qualitätsscore: 16
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	510 (1: 177, 2: 177, 3: 174)
Alter (Gruppe 1, 2, 3)	1: 61,3 (14,62); 2: 59,8 (15,42), 3: 59,5 (15,38)
Geschlecht (Gruppe 1, 2, 3)	1: 50 % Frauen, 2: 49 % Frauen, 3: 51 % Frauen
Haupteinschlusskriterium	Nierenerkrankung (ESRD)
Hcy-Mittelwerte (µmol/l) (Gruppe 1, 2, 3):	1: 34,71 µmol / l; 2: 30,62 µmol / l; 3: 33,52 µmol / l
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	2: 5 mg Folsäure 3: 15 mg Folsäure (täglich)
Intervention KG	1. „Usual Care“ (Standardversorgung) = 1 mg Folsäure
Primäre Zielgröße (klinisch)	Kombinationsoutcome: kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall
Dauer der Intervention	2 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	1: -3,7, 2: -4,3, 3: -10,2 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Gruppen 2 + 3 vs. Gruppe 1: Kombinationsoutcome (primärer klinischer Endpunkt): HR 0,93 (95 % KI: 0,58-1,48)
Schlussfolgerung	
Keine Reduktion des Risikos durch Gabe (untersch. Dosierungen) von Folsäure.	

ESRD = End Stage Renal Disease. Hcy = Homocystein. HR = Hazard Ratio. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KI = Konfidenzintervall.

Studie: Righetti 2003	Methodischer Qualitätsscore: 12
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße gesamt (Gruppen 1, 2, 3)	81 (1: 30, 2: 26, 3: 25)
Mittleres Alter (Gruppen 1, 2, 3)	1: 64; 2: 63; 3: 65
Geschlecht (Gruppen 1, 2, 3)	1: 13 (43 %), 2: 11 (42 %), 3: 12 (48 %)
Haupteinschlusskriterium	Nierenerkrankung (ESRD)
Mittlere Hcy-Plasmakonzentrationen (Gruppen 1, 2, 3)	1: 50,5 µmol / l; 2: 47,2 µmol / l; 3: 53,2 µmol / l
Studiendesign	
Verblindung	Einfach (nur Randomisierung)
Intervention Gruppe 2 + 3	2: 5 mg Folsäure, 3: 15 mg Folsäure (täglich)
Intervention Gruppe 1 (Kontrolle)	„Usual Care“
Primäre Zielgröße	Nicht definiert
Dauer der Intervention	1 Jahr
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	1: + 2, 2: -25 µmol / l, 3: -26 (µmol / l) (Werte sind einer grafischen Darstellung entnommen)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Kardiovaskuläre Ereignisse (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Karotisstenosen, Schlaganfall): 1: 36 % (11 Fälle) 2 + 3: 25 % (13 Fälle) (ohne statistische Testung – interpretiert als „positiver Trend“)
Schlussfolgerung	
Keine signifikante Reduktion des Risikos durch Gabe (unterschiedlicher Dosierungen) von Folsäure. Allerdings ist ein Trend erkennbar!	

ESRD = End Stage Renal Disease. Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe.

Studie: Righetti 2006	Methodischer Qualitätsscore: 12
„Baseline“-Charakteristika	
Stichprobengröße gesamt	114, davon 26 Patienten mit laufender Folatbehandlung (Gruppe A); 88 Patienten randomisiert in Gruppen B (n = 37) und C (n = 51)
Alter (Gruppen A, B, C)	A: 64,0; B: 63,9; C: 65,1
Geschlecht (Gruppen A, B, C)	A: 12 Frauen (46 %), B: 13 Frauen (35 %), C: 26 Frauen (51 %)
Haupteinschlusskriterium	Nierenerkrankung (ESRD)
Mittlere Hcy-Plasmakonzentrationen (Gruppen A, B, C)	A: 21,8 µmol / l; B: 37,2 µmol / l; C: 32,7 µmol / l
Studiendesign	
Verblindung	Einfach (nur Randomisierung)
Intervention IG	A: 5 mg Folsäure nach Studienprotokoll; B: 5 mg Folsäure täglich bzw. jeden 2. Tag bis Serumfolat Spiegel im Normbereich (16,8 ng / ml)
Intervention KG	C: Usual care
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: Angina pectoris mit abnormalen szintigrafischen oder angiografischen Befunden; tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte; operationsbedürftige Karotisstenosen; tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle; plötzlicher Herztod
Dauer der Intervention	2,4 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	A: -0,9, B: -14,6, C: + 0,5 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Primäres Outcome: Gruppe A + B: 41 %; Gruppe C: 63 % (p = 0,05)
Schlussfolgerung	
Autoren werten beide IG (A + B) gegen die KG (C) aus: Bei den mit Folsäure versorgten Patienten reduziert sich die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse (tödlich und nicht-tödlich).	

ESRD = End Stage Renal Disease. Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe.

Studie: ASFAST Referenz: Zoungas 2006 (+ Zoungas 2004 Methodenpapier)	Methodischer Qualitätsscore: 16
Baseline-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	315 (156 / 159)
Alter (IG / KG)	56 (13) / 56(14)
Geschlecht (IG / KG)	42 (26,9 %) Frauen / 60 (37,7 %) Frauen
Haupteinschlusskriterium	Chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ab 0,40 mmol / l)
Mittlere Hcy-Plasmakonzentrationen (IG / KG)	27 µmol / l / 27 µmol / l
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	15 mg Folsäure
Intervention KG	Placebo
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesfälle
Dauer der Intervention	3,6 Jahre
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	IG: 12 Monate = -4,7; 3 Jahre = -3,1 (µmol / l) KG: 12 Monate = -0,7; 3 Jahre = -1,2 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Erstereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesfälle) HR = 0,93 (95 % KI: 0,58-1,48) Primäre Zielgröße: HR = 0,98 (95 % KI: 0,66-1,47)
Schlussfolgerung	
Keine signifikante Senkung der Risiken erzielt!	

ASFAST = Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (Studie). Hcy = Homocystein. HR = Hazard Ratio.
IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 23: Aktuelle Therapiestudienpublikationen

Studie: WAFACS Referenzen: Albert, 2007, Murphy + Gibson, 2007 (Abstracts) Bassuk 2004 (Methodenpapier)	Methodischer Qualitätsscore: 16
Baseline-Charakteristika	
Stichprobengröße (IG / KG)	5442 (2721 / 2721)
Alter (IG / KG)	60,6 (8,7) / 60,6 (8,7)
Geschlecht (IG / KG)	Nur Frauen eingeschlossen!
Haupteinschlusskriterium	Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Zust. n. Revaskularisationsprozedur, Angina pectoris, TIA) <u>oder</u> mehr als drei koronare Risikofaktoren (Bluthochdruck, erhöhtes Gesamtcholesterin, Diabetes, Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei einem Elternteil, krankhaftes Übergewicht (BMI > 30), Rauchen)
Hauptausschlusskriterium	Krebserkrankung in den letzten zehn Jahren, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, laufende Antikoagulanzenientherapie, fehlende Bereitschaft, auf eigeninitiierte Vitamineinnahme neben der Studienmedikation zu verzichten
Hcy-Mittelwerte (µmol / l)	12,2 / 12,3
Studiendesign	
Verblindung	Doppelblind
Intervention IG	2,5 mg Folsäure + 50 mg B 6 + 1 mg B 12
Intervention KG	Placebo
Primäre Zielgröße	Kombinationsoutcome: kardiovaskuläre Todesfälle und Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, CABG / PTCA)
Dauer der Intervention	7,4 Jahre

Fortsetzung; Tabelle 23: Aktuelle Therapiestudienpublikationen

Studie: WAFACS Referenzen: Albert, 2007, Murphy + Gibson, 2007 (Abstracts) Bassuk 2004 (Methodenpapier)	Methodischer Qualitätsscore: 16
Ergebnisse	
Veränderungen des Hcy-Spiegels	-2,2 / 0 (µmol / l)
Ergebnisse hinsichtlich klinischer Outcomes	Kombiniertes Outcome (primäres Outcome): Fälle: 406 vs. 390 RR = 1,03 (95 % KI: 0,90-1,19) Kardiovaskuläre Mortalität: Fälle: 96 vs. 94; RR = 1,01 Myokardinfarkt: Fälle: 65 vs. 74; RR = 0,87
Schlussfolgerung und Bemerkung	
Kein Nutzen der Supplementierung erkennbar! (WAFACS ist ein Teil von WACS)	

BMI = Body Mass Index. CABG = Coronary Artery Bypass Graft. Hcy = Homocystein. IG = Interventionsgruppe.
KG = Kontrollgruppe. KI = Konfidenzintervall. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. RR = Relatives Risiko.
TIA = Transitorische ischämische Attacke. WACS = Womens Antioxidant Cardiovascular Study (Studie). WAFACS = Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular (Studie).

8.4 Ausgeschlossene Studien

1. Abraham R, Joseph JM, Calton R, Dhanoa J. Raised serum homocysteine levels in patients of coronary artery disease and the effect of Vitamin B 12 and folate on its concentration. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2006; 21(1): 95-100.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign, CAD-Patienten
2. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2002; 22(6): 1042-1045.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten
3. Acevedo M, Pearce GL, Jacobsen DW, Minor S, Sprecher DL. Serum homocysteine levels and mortality in outpatients with or without coronary artery disease: an observational study. The American Journal of Medicine 2003; 114(8): 685-688.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten
4. Aksoy M, Akdemir I, Aksoy SN, Oc M, Gursurer M, Emre A, Yazicioglu MV, Mihmanli MB, Koldas M, Ersek B. The effect of homocysteine-lowering therapy on vascular endothelial function and myocardial ischemic burden in coronary patients with hyperhomocysteinemia
Homosistein düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında, tedavi ile plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin vasküler endotel fonksiyonu ve miyokardiyal iskemiyi yuku üzerine etkisi. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi 2000; 28(10): 598-606 + 594.
Ausschlussgrund: Nicht englischsprachig (türkisch)
5. Ali A, Mehra MR, Lavie CJ, Malik FS, Murgu JP, Lohmann TP, Li S, Lin HC, Milani RV. Modulatory impact of cardiac rehabilitation on hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease and "normal" lipid levels. The American Journal of Cardiology 1998; 82(12): 1543-5, A8.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten
6. Anderson JL, Jensen KR, Carlquist JF, Bair TL, Horne BD, Muhlestein JB. Effect of folic acid fortification of food on homocysteine-related mortality. The American Journal of Medicine 2004; 116(3): 158-164.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)

7. Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Habashi J, Hart NI, Jones SK, Muhlestein JB. Effect of implementation of folic acid fortification of food on homocysteine concentrations in subjects with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 2002; 90(5): 536-539.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
8. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Pearson RR. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(11): 1227-1232.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten
9. Andersson A, Jonasson T, Ohlin H, Lindgren A, Hultberg B. Vitamin supplementation normalizes total plasma homocysteine concentration but not plasma homocysteine redox status in patients with acute coronary syndromes and hyperhomocysteinemia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC* 2002; 40(6): 554-558.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
10. Andreotti F, Burzotta F, Manzoli A, Robinson K. Homocysteine and risk of cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2000; 9(1): 13-21.
Ausschlussgrund: Keine Studie
11. Aronow WS. Homocysteine. The association with atherosclerotic vascular disease in older persons. *Geriatrics* 2003; 58(9): 22-4, 27.
Ausschlussgrund: Keine Studie
12. Assmann G, Nofer JR, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(2): 377-392, VII, VIII.
Ausschlussgrund: Fragestellung, Thema
13. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Juncà J, Hernandez JM, Riutort N, Foraster A, Romero R. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003; 18(1): 106-112.
Ausschlussgrund: Keine Studie
14. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *Journal of Cardiovascular Risk* 2002; 9(6): 315-322.
Ausschlussgrund: Keine Studie
15. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Peetz D, Bickel C, Hofman KP, Tiret L, Meyer J. Homocystein, Methylentetrahydrofolatreduktase / C677T-Genotyp und Risiko für koronare Herzkrankheit. Die AtheroGene Studie Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase / C677T genotype and risk for coronary heart disease. *The AtheroGene study. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2002; 127(14): 729-735.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
16. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, Bertomeu V, Ruiz V, Chorro FJ. Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *American Heart Journal* 2005; 149(2): 268-274.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Akutes Koronarsyndrom
17. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fácila L, Núñez J, Bertomeu V, Pellicer M, Chorro FJ. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *International Journal of Cardiology* 2005; 98(2): 277-283.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / Akutes Koronarsyndrom
18. Boers GH. Hyperhomocysteinaemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. *The Netherlands Journal of Medicine* 1994; 45(1): 34-41.
Ausschlussgrund: Keine Studie
19. Boers GH. The case for mild hyperhomocysteinaemia as a risk factor. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1997; 20(2): 301-306.
Ausschlussgrund: keine Studie
20. Bordalo AD, Pinto BG, Andrade CF. Differential diagnosis of chest pain in an emergency department: the value of homocysteinemia as a diagnostic marker. *Revista portuguesa de cardiologia: órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2000; 19(7-8): 789-802.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Cardiac ischemic chest pain
21. Bos MJ, Van GML, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke or TIA. *Journal of Neurology* 2005; 252(3): 332-337.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Schlaganfall, TIA
22. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17(11): 2554-2558.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CVD-Patienten
23. Bostom AG, Gohh RY, Liaugaudas G, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, Dworkin L, Rosenberg IH, Selhub J. Prevalence of mild fasting hyperhomocysteinemia in renal transplant versus coronary artery disease patients after fortification of cereal grain flour with folic acid. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 221-224.
Ausschlussgrund: SD (Studiendesign)
24. Bozkurt A, Gökel Y, Demir M, Usal A, Cetiner S. Serum total homocysteine and premature coronary heart disease: Prospective study in middle aged patients. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2002; 32(1): 53-55.
Ausschlussgrund: SD (Studiendesign)
25. Brasselet C, Garnotel R, Lafont A, Perotin S, Vitry F, Durand E, Ducher L, Elaerts J, Metz D, Gillery P. Prepercutaneous coronary intervention plasma homocysteine concentration is a useful predictor of angioplasty-induced myocardial damage. *Clinical Chemistry* 2005; 51(12): 2374-2377.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PCI-Patienten
26. Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: The result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98(23): 2520-2526.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
27. Breuckmann F, Naber C, Beckert J, Schmermund A, Haude M, Baumgart D, Erbel R. Post-interventional homocysteine levels: failure as a predictive biomarker of in-stent restenosis. *International Journal of Cardiology* 2006; 108(1): 20-25.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / SAP (stable angina pectoris) und / oder Bypassoperation
28. Brightwell RE, Caruana MF, Mitchell S, Cameron AEP, Osman IS. Implementing best medical therapy in patients with peripheral arterial occlusive disease: The cost to a specialist vascular clinic. *Journal of Clinical Excellence* 2003; 4(4): 411-419.

- Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
29. Burns P, Lima E, Bradbury AW. What constitutes best medical therapy for peripheral arterial disease? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2002; 24(1): 6-12.
Ausschlussgrund: Hintergrund
30. Carlsson CM, Pharo LM, Aeschlimann SE, Mitchell C, Underbakke G, Stein JH. Effects of multivitamins and low-dose folic acid supplements on flow-mediated vasodilation and plasma homocysteine levels in older adults. *American Heart Journal* 2004; 148(3): E11.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
31. Centre for Reviews and Dissemination. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2004; (2006 Issue 3): DA20038652.
Ausschlussgrund: Abstract
32. Cesari M, Zanchetta M, Burlina A, Pedon L, Maiolino G, Sticchi D, Pessina AC, Rossi GP. Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality in high-risk coronary artery disease hypertensives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25(1): 115-121.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten (coronary artery disease)
33. Cesari M, Rossi GP, Sticchi D, Pessina AC. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD* 2005; 15(2): 140-147.
Ausschlussgrund: Keine Studie
34. Chai AU, Abrams J. Homocysteine: a new cardiac risk factor? *Clinical Cardiology* 2001; 24(1): 80-84.
Ausschlussgrund: Keine Studie
35. Chambers JC, Seddon MDI, Shah S, Kooner JS. Homocysteine - A novel risk factor for vascular disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2001; 94(1): 10-13.
Ausschlussgrund: Keine Studie
36. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102(20): 2479-2483.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
37. Christensen B, Mosdol A, Retterstol L, Landaas S, Thelle DS. Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol—a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74(3): 302-307.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
38. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *American journal of hypertension: Journal of the American Society of Hypertension* 2004; 17(7): 568-573.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
39. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(1): 152-158.
Ausschlussgrund: Hintergrund
40. Chung S-L, Chiou K-R, Charng MJ. 677TT polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in combination with low serum vitamin B(sub(12)) is associated with coronary in-stent restenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2006; 67(3): 349-355.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
41. Clarke R. Homocysteine-lowering trials for prevention of heart disease and stroke. *Seminars in Vascular Medicine* 2005; 5(2): 215-222.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
 42. Clarke R, Lewington S. Homocysteine and coronary heart disease. *Seminars in Vascular Medicine* 2002; 2(4): 391-399.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
 43. Clarke R, Lewington S. Homocysteine and prediction of coronary heart disease and stroke. *Klinische Biochemie und Metabolismus* 2003; 11(3): 132-135.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
 44. Clarke R, Smulders Y, Fowler B, Stehouwer CDA. Homocysteine, B-vitamins, and the risk of cardiovascular disease. *Seminars in Vascular Medicine* 2005; 5(2): 75-76.
Ausschlussgrund: Keine Studie
 45. Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney International, Supplement* 2003; 63(84): S131-S133.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
 46. Clarke RJ. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: A review of the design and power of the large randomized trials. *American Heart Journal* 2006; 151(2): 282-287.
Ausschlussgrund: Hintergrund
 47. Cullen P, von EA, Assmann G. Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors. *European Heart Journal* 1998; 19(Suppl): O13-O19.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
 48. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, Viganò DS. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997; 82(2): 211-219.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
 49. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *British Medical Journal* 2000; 321(7255): 199-204.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
 50. Davey SG, Ebrahim S. Folate supplementation and cardiovascular disease. *Lancet* 2005; 366(9498): 1679-1681.
Ausschlussgrund: SD (Studiendesign)
 51. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002; 12(8): 733-736.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
 52. Del ST, Barba R, Sánchez HA, Seijas V, López-Manglano C, Domingo J, Pondal M. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor of secondary vascular events in stroke patients. *Cerebrovascular Diseases* 2001; 12(2): 91-98.
Ausschlussgrund: Risikogruppe
 53. Dierkes J, Bissé E, Nauck M, Orth M, Mayer H, Luley C, Wieland H. The diagnostic value of serum homocysteine concentration as a risk factor for coronary artery disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC* 1998; 36(7): 453-457.
Ausschlussgrund: SD (Studiendesign: retrospektive Fall-Kontrollstudie)

54. Dinckal MH, Aksoy N, Aksoy M, Davutoglu V, Soydinc S, Kirilmaz A, Dinckal N, Akdemir I. Effect of homocysteine-lowering therapy on vascular endothelial function and exercise performance in coronary patients with hyperhomocysteinaemia. *Acta cardiologica* 2003; 58(5): 389-396.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
55. Doshi SN, Moat SJ, McDowell IFW, Lewis MJ, Goodfellow J. Lowering plasma homocysteine with folic acid in cardiovascular disease: What will the trials tell us? *Atherosclerosis* 2002; 165(1): 1-3.
Ausschlussgrund: Keine Studie
56. Dunn J, Title LM, Bata I, Johnstone DE, Kirkland SA, O'Neill BJ, Zayed E, MacDonald MC, Dempsey G, Nassar B. Relation of a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase to plasma homocysteine and early onset coronary artery disease. *Clinical Biochemistry* 1998; 31(2): 95-100.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign (nicht prospektiv)
57. Eichholzer M, Lüthy J, Gutzwiller F, Stähelin HB. The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 2001; 71(1): 5-17.
Ausschlussgrund: Hintergrund
58. El-Khairi L, Ueland PM, Refsum H, Graham IM, Vollset SE. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *Circulation* 2001; 103(21): 2544-2549.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign (Fall-Kontrollstudie)
59. Ellis JM, McCully KS. Prevention of myocardial infarction by vitamin B 6. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* 1995; 89(2): 208-220.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign (Nicht RCT)
60. Falk E, Zhou J, Møller J. Homocysteine and atherothrombosis. *Lipids* 2001; 36 Suppl: S3-11.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
61. Fácila L, Nuñez JE, Bertomeu GV, Sanchis J, Bodi V, Chorro FJ, Llacer A, Chorro FJ. Early determination of homocysteine levels in acute coronary syndromes, is it an independent prognostic factor? *International Journal of Cardiology* 2005; 100(2): 275-279.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Akutes Koronarsyndrom
62. Fleming RM. The effect of high-protein diets on coronary blood flow. *Angiology* 2000; 51(10): 817-826.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
63. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, Fratino P. Silent coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: The role of Lipoprotein(a), homocysteine and apo(a) polymorphism. *Cardiovascular Diabetology* 2002; 1(-): 9p.
Ausschlussgrund: Hintergrund
64. Genser D, Prachar H, Hauer R, Halbmayer WM, Mlczoch J, Elmadfa I. Relation of homocysteine, vitamin B(12), and folate to coronary in-stent restenosis. *The American Journal of Cardiology* 2002; 89(5): 495-499.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation , CHF

65. Gibelin P, Serre S, Candito M, Houcher B, Berthier F, Baudouy M. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006; 44(7): 813-816.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CHF
66. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *The American Journal of Cardiology* 1995; 75(2): 132-136.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
67. Gomes E, Duarte R, Reis RP, Cândido A, Cardim N, Correia MJ, Castela S, Cordeiro R, Ramos A, Lobo JL, Correia JF. Homocysteine increase after acute myocardial infarction--can it explain the differences between case-control and cohort studies? *Revista portuguesa de cardiologia: órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2002; 21(5): 575-581.
Ausschlussgrund: Hintergrund
68. Graham IM, O'Callaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology* 2000; 11(6): 577-587.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
69. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJJ, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100(13): 1481-1492.
Ausschlussgrund: Keine Studie
70. Gunby P. Lipoprotein patterns, plaque, homocysteine, and hormones among ongoing cardiology studies. *Journal of the American Medical Association* 1996; 276(14): 1122-1127.
Ausschlussgrund: Keine Studie
71. Guo H, Lee JD, Xing Y, Cheng J, Ueda T, Toyoda K, Geshi T. Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation. *Acta cardiologica* 2004; 59(5): 503-506.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
72. Guo H, Lee JD, Ueda T, Cheng J, Shan J, Wang J. Hyperhomocysteinaemia & folic acid supplementation in patients with high risk of coronary artery disease. *The Indian Journal of Medical Research* 2004; 119(1): 33-37.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
73. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: Role and implications in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2006; 8(2): 100-106.
Ausschlussgrund: Keine Studie
74. Handy DE, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis: diagnosis and treatment. *Current Atherosclerosis Reports* 2003; 5(4): 276-283.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
75. Hansrani M, Gillespie JL, Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: the official journal of the European society for vascular surgery* 2002; 23(1): 3-10.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
76. Hedner T, Himmelmann A, Hansson L. Homocysteine and ADMA - Emerging risk factors for cardiovascular disease? *Blood Pressure* 2002; 11(4): 197-200.

- Ausschlussgrund: Keine Studie
77. Herrmann W. Historical aspects and perspectives in homocysteine research. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2001; 39(8): 665.
Ausschlussgrund: Hintergrund
78. Hertfelder HJ, Gnida C, Pöttsch B, Hanfland P. MTHFR-Polymorphismus C677T: Sinn und Unsinn der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101(46): A-3101.
Ausschlussgrund: Hintergrund
79. Hodish I, Matetzky S, Sela BA, Guetta V, Goldenberg I, Doolman R, Freimark D, Hod H, Selah BA. Effect of elevated homocysteine levels on clinical restenosis following percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2002; 97(4): 214-217.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PCI-Patienten
80. Hong MK, Park SW, Lee CW, Choi SW, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. Elevated homocysteine levels might be associated with coronary artery remodeling in patients with stable angina: an intravascular ultrasound study. *Clinical Cardiology* 2002; 25(5): 225-229.
Ausschlussgrund: Fragestellung, Thema
81. Jang Y, Lee JH, Kim OY, Park HY, Lee SY. Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease: randomized controlled clinical trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001; 21(12): 2065-2071.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
82. Jee SH, Beaty TH, Suh I, Yoon Y-S, Appel LJ. The methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with increased cardiovascular risk in Japan, but not in other populations. *Atherosclerosis* 2000; 153(1): 161-168.
Ausschlussgrund: Nur Fall-Kontrollstudien eingeschlossen
83. Jonasson T, Ohlin AK, Gottsäter A, Hultberg B, Ohlin H. Plasma homocysteine and markers for oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease--a prospective randomized study of vitamin supplementation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC* 2005; 43(6): 628-634.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
84. Kaplan ED. Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs of Today (Barcelona, Spain : 1998)* 2003; 39(3): 175-192.
Ausschlussgrund: Übersichtsarbeit, Keine Studie
85. Klerk M. Homocysteine and coronary heart disease: the role of polymorphic genes and hemostasis. *Homocysteine and coronary heart disease: the role of polymorphic genes and hemostasis* 2002; 146.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
86. Koch W, Ndrepepa G, Mehilli J, Braun S, Burghartz M, Lengnick H, Kölling K, Schömig A, Kastrati A. Homocysteine status and polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase are not associated with restenosis after stenting in coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23(12): 2229-2234.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
87. Kojoglanian SA, Jorgensen MB, Wolde-Tsadik G, Burchette RJ, Aharonian VJ. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH). *American Heart Journal* 2003; 146(6): 1077-1081.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PCI-Patienten
88. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis: Lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(2): 423-437.
Ausschlussgrund: Keine Studie

89. Kumbasar SD, Dinçer I, Ertas F, Gülec S, Erol C, Akyürek O, Kiliçkap M, Oral D, Sipahi E, Laleli Y. Hyperhomocysteinemia and restenosis. *Journal of Cardiovascular Risk* 2001; 8(1): 9-13.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PTCA, Bypassoperation
90. Kutschka I, Pethig K, Harringer W, Haverich A, Strüber M. Increased plasma homocysteine concentrations accelerate cardiac allograft vasculopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2004; 23(11): 1260-1265.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / nach Herztransplantation
91. Lane JS, Vittinghoff E, Lane KT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factors for premature peripheral vascular disease: Results for the National Health and Nutritional Survey, 1999-2002. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 44(2): 319-325.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
92. Laxdal E, Eide GE, Amundsen SR, Dregelid EB, Pedersen G, Jonung T, Aune S. Homocysteine levels, haemostatic risk factors and restenosis after carotid thrombendarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2004; 28(3): 323-328.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
93. Lee BJ, Huang MC, Chung LJ, Cheng CH, Lin KL, Su KH, Huang YC. Folic acid and vitamin B 12 are more effective than vitamin B 6 in lowering fasting plasma homocysteine concentration in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; 58(3): 481-487.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
94. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, Frohlich JJ. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 174(4): 461-466.
Ausschlussgrund: Nicht Homocystein
95. Leu HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Lin SJ, Chen JW. Circulating mononuclear superoxide production and inflammatory markers for long-term prognosis in patients with cardiac syndrome X. *Free Radical Biology & Medicine* 2006; 40(6): 983-991.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CSX-Patienten (cardiac syndrome x)
96. Leu HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Chen JW. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004; 126(4): 1032-1039.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten (coronary artery disease)
97. Liaugaudas G, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, Bostom AG. Renal insufficiency, vitamin B(12) status, and population attributable risk for mild hyperhomocysteinemia among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001; 21(5): 849-851.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
98. Liebson PR. VISP and INVEST. *Preventive Cardiology* 2004; 7(2): 93-96.
Ausschlussgrund: Hintergrund
99. Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger WD, bou-Ghazala T, Alsous F, Nahlawi M, Gupta A, Moustapha A, van LF, Jacobsen DW, Robinson K. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B 6 and B 12. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83(6): 821-825.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)

100. Lonn EM, Yusuf S. Emerging approaches in the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *International Journal of Clinical Practice*. Supplement 1998; 94: 7-19.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
101. MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE, Clayton A, Robinson PJ, Tomiak RH, Liu M, Kush D, Tobert J. A pilot study with simvastatin and folic acid / vitamin B 12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 2000; 10(4): 195-203.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
102. Mahanonda N, Leowattana W, Kangkagate C, Lolekha P, Pokum S. Homocysteine and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangkaet* 2001; 84 Suppl 3: S636-S644.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PTCA-Patienten
103. Mann J, Green TJ. Hyperhomocysteinaemia: Time to screen and treat? *New Zealand Medical Journal* 2002; 115(1163): 6p.
Ausschlussgrund: Keine Studie
104. Marcucci R, Brogi D, Sofi F, Giglioli C, Valente S, Liotta AA, Lenti M, Gori AM, Prisco D, Abbate R, Gensini GF. PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein (a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92(3): 377-381.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
105. Marcucci R, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Giusti B, Gori AM, Prisco D, Falai M, Margheri M, Abbate R, Gensini GF. Relevance of post-methionine homocysteine and lipoprotein (a) in evaluating the cardiovascular risk in young CAD patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2005; 35(1): 1-7.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
106. Marcucci R, Prisco D, Brunelli T, Pepe G, Gori AM, Fedi S, Capanni M, Simonetti I, Federici G, Pastore A, Abbate R, Gensini GF. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83(6): 826-832.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
107. Marinou K, Antoniadou C, Tousoulis D, Pitsavos C, Goumas G, Stefanadis C. Homocysteine: a risk factor for coronary artery disease? *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2005; 46(1): 59-67.
Ausschlussgrund: Keine Studie
108. Mark L, Erdei F, Markizay J, Kondacs A, Katona A. Effect of treatment with folic acid and vitamin B 6 on lipid and homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2002; 18(5): 428-429.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
109. Marshall M, Rottach W. Hyperhomocysteinämie und Mangel an Folsäure, Vitamin B 12 und Vitamin B 6. *Vasomed* 2005; 17(6): 194-196.
Ausschlussgrund: Keine Studie
110. Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, Goldenberg I, Leor J, Doolman R, Novikov I, Eldar M, Hod H. Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(16): 1933-1937.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / MI-Patienten (Myokardinfarkt)
111. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27(3): 517-527.
Ausschlussgrund: Keine Studie
112. Mbewu AD, Nogoduka C, Taylor B. Plasma homocysteine and arterial thromboembolic disease. *South African Medical Journal* 2003; 93(3): 192-194.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
113. McCully KS. Micronutrients, homocysteine metabolism, and atherosclerosis. *Micronutrients in health and in disease prevention*. 1992; 69-93.
Ausschlussgrund: Keine Studie
114. Mehta KN, Chag MC, Parikh KH, Shah UG, Baxi HA, Chandarana AH, Naik AM, Goyal RK. Effect of folate treatment on homocysteinemia in cardiac patients: A prospective study. *Indian Journal of Pharmacology* 2005; 37(1): 13-17.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
115. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60(4): 478-485.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
116. Mijatovic V, Netelenbos C, van der Mooren MJ, De Valk-de Roo GW, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 1998; 70(6): 1085-1089.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
117. Miner SE, Hegele RA, Sparkes J, Teitel JM, Bowman KA, Connelly PW, Banijamali H, Lau HK, Chisholm RJ, Babaei S, Strauss BH. Homocysteine, lipoprotein(a), and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective study. *American Heart Journal* 2000; 140(2): 272-278.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / PTCA-Patienten, Stenosen
118. Miner SE, Cole DE, Evrovski J, Forrest Q, Hutchison SJ, Holmes K, Ross HJ. N-acetylcysteine neither lowers plasma homocysteine concentrations nor improves brachial artery endothelial function in cardiac transplant recipients. *The Canadian Journal of Cardiology* 2002; 18(5): 503-507.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
119. Miner SE, Cole DE, Evrovski J, Forrest Q, Hutchison S, Holmes K, Ross HJ. Pyridoxine improves endothelial function in cardiac transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2001; 20(9): 964-969.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
120. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(20): 2299-2308.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
121. Morey SS. AHA and ACC outline approaches to coronary disease risk assessment. *American Family Physician* 2000; 61(8): 2534-2542.
Ausschlussgrund: Hintergrund
122. Morita H, Kurihara H, Kuwaki T, Hamada C, Kitaoka M, Suzuki S, Yazaki Y, Nagai R. Homocysteine as a risk factor for restenosis after coronary angioplasty. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 84(1): 27-31.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Restenosenbildung nach PTCA

123. Nakai K, Itoh C, Nakai K, Habano W, Gurwitz D. Correlation between C677T MTHFR gene polymorphism, plasma homocysteine levels and the incidence of CAD. *American Journal of Cardiovascular Drugs: drugs, devices, and other interventions* 2001; 1(5): 353-361.
Ausschlussgrund: Hintergrund
124. Nallamothu BK, Fendrick AM, Omenn GS. Homocyst(e)ine and coronary heart disease: pharmacoeconomic support for interventions to lower hyperhomocyst(e)inaemia. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(7): 429-442.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
125. Nenseter MS, Osterud B, Larsen T, Strom E, Bergei C, Hewitt S, Holven KB, Hagve TA, Mjos SA, Solvang M, Pettersen J, Opstvedt J, Ose L. Effect of Norwegian fish powder on risk factors for coronary heart disease among hypercholesterolemic individuals. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2000; 10(6): 323-330.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
126. Nihei S, Tasaki H, Yamashita K, Ozumi K, Morishita T, Tsutsui M, Okazaki M, Nakashima Y, Adachi T. Hyperhomocysteinemia is associated with human coronary atherosclerosis through the reduction of the ratio of endothelium-bound to basal extracellular superoxide dismutase. *Circulation Journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 2004; 68(9): 822-828.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten (coronary artery disease)
127. N. N. Screening for ischaemic heart disease by serum homocysteine measurement. *Journal of Medical Screening* 2001; 8(4): 220.
Ausschlussgrund: Thema
128. N. N. Homocysteine Study (HOST). *ClinicalTrials.gov*, National Institutes of Health [www.clinicaltrials.gov] 2002.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
129. N. N. Folate worsens outcomes after placement of coronary stent. *Journal of Family Practice* 2004; 53(10): 772.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypass-OP
130. N. N. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(15): 1578-1588.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
131. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 1995; 274(19): 1526-1533.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign
132. Ogedegbe HO. Biochemical markers in risk stratification and diagnosis of acute coronary syndromes. *Laboratory Medicine* 2002; 33(1): 42-53.
Ausschlussgrund: Keine Studie
133. Olszewski AJ, McCully KS. Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men. *Coronary Artery Disease* 1993; 4(1): 53-60.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
134. Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B, Caidahl K. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(12): 1834-1840.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / Akutes Koronarsyndrom
135. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Aquilina M, Corlianò L, Saia F, Taglieri N, Sbarzaglia P, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. Clinical relevance of homocysteine levels in patients receiving coronary stenting for unstable angina. *Italian Heart Journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology* 2004; 5(3): 189-196.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
136. Pasceri V, Willerson JT. Homocysteine and coronary heart disease: a review of the current evidence. *Seminars in Interventional Cardiology : SIIC* 1999; 4(3): 121-128.
Ausschlussgrund: Hintergrund
137. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9(3): 170-175.
Ausschlussgrund: Mehrfachpublikation
138. Pintó X, Vilaseca MA, Balcells S, Artuch R, Corbella E, Meco JF, Vila R, Pujol R, Grinberg D. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. *International Journal of Medical Sciences* 2005; 2(2): 58-63.
Ausschlussgrund: falsches Studiendesign (nicht RCT)
139. Rafflenbeul W. B-Vitamine senken den Homocysteinspiegel. Sinkt damit auch das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall? Homocysteine--risk factor or risk indicator? *MMW Fortschritte der Medizin* 2005; 147(44): 28-30.
Ausschlussgrund: Keine Studie
140. Rafflenbeul W. B-Vitamine senken den Homocysteinspiegel. Sinkt damit auch das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall? Homocystein - Risikofactor oder Risikoindikator? B-vitamins reduce homocysteine levels. Do they also reduce risk for heart attack and stroke? Homocysteine - risk factor or risk indicator? *MMW Fortschritte der Medizin* 2005; 147(44): 900-902.
Ausschlussgrund: Keine Studie
141. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine* 1998; 49: 31-62.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
142. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *The American Journal of Medicine* 2002; 112(1): 49-57.
Ausschlussgrund: Keine RCT eingeschlossen (da nicht vorliegend)
143. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 85(4): 584-595.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
144. Retterstol L, Paus B, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Malinow MR, Berg K. Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253(3): 284-292.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / MI (Myokardinfarkt)
145. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, Deulofeu R. A Walnut Diet Improves Endothelial Function in Hypercholesterolemic Subjects: A Randomized Crossover Trial. *Circulation* 2004; 109(13): 1609-1614.
Ausschlussgrund: Thema / Fragestellung
146. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM, Burlina A, Zavattiero S, Cesari M, Sticchi D, Pedon L, Zanchetta M, Pessina AC. Hyperhomocysteinemia predicts total and cardiovascular mortality in high-risk women. *Journal of Hypertension* 2006; 24(5): 851-859.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten (coronary artery disease) und / oder chest pain (Brustschmerz)

147. Rowley KG, Su Q, Cincotta M, Skinner M, Skinner K, Pindan B, White GA, O'Dea K. Improvements in circulating cholesterol, antioxidants, and homocysteine after dietary intervention in an Australian Aboriginal community. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 74(4): 442-448.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
148. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005; 36(7): 1575-1580.
Ausschlussgrund: Nicht KHK
149. Rudzite V, Jurika E, Fuchs D, Kalnins U, Erglis A, Trusinskis K. Inflammation, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate and lipids in patients with coronary artery disease before and six months after coronary angioplasty followed by stent implantation. *Pteridines* 2005; 16(4): 190-194.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
150. Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor RJ, Bond CM, Golden MH. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2002; 95(1): 27-35.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
151. Schnabel R, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Torzewski M, Lubos E, Bickel C, Cambien F, Tiret L, Münzel T, Blankenberg S. Glutathione peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction: results from the AtheroGene study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(10): 1631-1637.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / CAD-Patienten (coronary artery disease)
152. Schnyder G, Pin R, Roffi M, Flammer Y, Hess OM. Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. *The American Journal of Cardiology* 2001; 88(9): 1027-1030.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
153. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty. *European Heart Journal* 2002; 23(9): 726-733.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
154. Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(10): 1769-1776.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation
155. Schnyder G, Rouvinez G. Total plasma homocysteine and restenosis after percutaneous coronary angioplasty: current evidence. *Annals of Medicine* 2003; 35(3): 156-163.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
156. Shenoy KT, Lena KB, Sali N, Syam S, Shenoy ST, Rajadhyaksha VD, Pai GP, Shaikh AA. Rationale and design for the CARDIOVIT Study (Cardiovit, Atherosclerotic vascular disease and hypeRhomocysteinemia: an epiDemiological study in Indians, additionally evaluating the effect of Oral VITamin supplementation). *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22(4): 641-648.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
157. Sirikci O, AYTEKIN V, Topcu G, AYTEKIN S, DEMIROGLU ICC, DEMIROGLU C. Homocysteine is not an indicator of restenosis risk after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Marmara Medical Journal* 2000; 13(3): 137-142.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / PTCA-Patienten
158. Skarlatos SI. Homocysteine: An emerging risk factor. *Ethnicity and Disease* 2002; 12(1): S1-38.
Ausschlussgrund: Thema, Keine Studie
159. Skeaff M, Green T, Mann J. Mandatory fortification of flour? Science, not miracles, should inform the decision. *New Zealand Medical Journal* 2003; 116(1168): 5p.
Ausschlussgrund: Keine Studie
160. Sobczak AJ. The effects of tobacco smoke on the homocysteine level--a risk factor of atherosclerosis. *Addiction Biology* 2003; 8(2): 147-158.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
161. Spence JD. Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocyst(e)ine levels go? *American Journal of Cardiovascular Drugs: drugs, devices, and other interventions* 2001; 1(2): 85-89.
Ausschlussgrund: Hintergrund
162. Spieker LE, Lüscher TF, Noll G. Beyond traditional risk factors: Homocysteine and atherosclerosis: Biochemistry, physiology and evidence from clinical trials. *HeartDrug* 2001; 1(3): 160-168.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
163. Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH. Homocysteine and cardiovascular disease: Biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials. *American Heart Journal* 2004; 148(1): 34-40.
Ausschlussgrund: Hintergrund
164. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J. DACH-Liga homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: Guidelines and recommendations. nicht angegeben; 1392-1403.
Ausschlussgrund: Hintergrund
165. Stanger O, Semmelrock HJ, Wonisch W, Bös U, Pabst E, Wascher TC. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 303(1): 158-162.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
166. Stanger O. The potential role of homocysteine in percutaneous coronary interventions (PCI): review of current evidence and plausibility of action. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)* 2004; 50(8): 953-988.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
167. Stangl K, Cascorbi I, Stangl V, Laule M, Dschietzig T, Richter C, Felix SB, Roots I, Baumann G. Hyperhomocysteinaemia and adverse events complicating coronary catheter interventions. *International Journal of Cardiology* 2000; 76(2-3): 211-217.
Ausschlussgrund: Risikogruppe
168. Strandhagen E, Landaas S, Thelle DS. Folic acid supplement decreases the homocysteine increasing effect of filtered coffee. A randomised placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57(11): 1411-1417.
Ausschlussgrund: Fragestellung, Thema
169. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble IM. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102(6): 605-610.

- Ausschlussgrund: Risikogruppe / Akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarktpatienten
170. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, Wilson PW, Levy D, Vasan RS. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 42(6): 1100-1105.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
171. Sundström J, Sullivan L, Selhub J, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Jacques PF, Rosenberg IH, Levy D, Wilson PW, Vasan RS. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *European Heart Journal* 2004; 25(6): 523-530.
Ausschlussgrund: SD / Nicht prospektiv
172. Superko HR. Lipid disorders contributing to coronary heart disease: an update. *Current Problems in Cardiology* 1996; 21(11): 736-780.
Ausschlussgrund: Keine Evidenz berichtet
173. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003; 34(3): 632-636.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
174. Thelle DS, Strandhagen E. Coffee and disease: An overview with main emphasis on blood lipids and homocysteine. *Scandinavian Journal of Nutrition / Næringsforskning* 2005; 49(2): 50-61.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
175. Tonstad S, Hjermann I. Cardiovascular risk factors and testing of relatives amongst patients with familial hyperlipidaemia one decade after a clinical trial. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248(2): 111-118.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
176. Vaitkus PT. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *American Heart Journal* 2000; 139(6): 1000-1008.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
177. Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti G, Pinto S, Favilla S, Taddei S, Salvetti A. Is Hyperhomocyst(e)inemia a humoral predictor of coronary heart disease? *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11(17): 2187-2197.
Ausschlussgrund: Keine Studie
178. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Happonen P, Mursu J, Laukkanen JA, Poulsen H, Lakka TA, Salonen JT. High dietary methionine intake increases the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 2006; 16(2): 113-120.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
179. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161(5): 695-700.
Ausschlussgrund: Irrelevante Outcomes
180. Wald DS, Law M, Morris JK. The dose-response relation between serum homocysteine and cardiovascular disease: implications for treatment and screening. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex* 2004; 11(3): 250-253.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch

181. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *British Medical Journal* 2003; 326(7404): 1419-1423.
Ausschlussgrund: Thema, Fragestellung
182. Weikert C, Hoffmann K, Dierkes J, Zyriax BC, Klipstein-Grobusch K, Schulze MB, Jung R, Windler E, Boeing H. A homocysteine metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations. *The Journal of Nutrition* 2005; 135(8): 1981-1988.
Ausschlussgrund: SD: Nicht RCT (für Therapiefragestellung)
183. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363(9410): 689-695.
Ausschlussgrund: Hintergrund
184. Wilson PWF. Metabolic risk factors for coronary heart disease: Current and future prospects. *Current Opinion in Cardiology* 1999; 14(2): 176-185.
Ausschlussgrund: Keine Studie
185. Wilson PWF. CDC / AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease - Application to Clinical and Public Health Practice - Ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients - A background paper. *Circulation* 2004; 110(25): E568-E571.
Ausschlussgrund: Hintergrund
186. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *American Heart Journal* 2001; 141(2): S49-S57.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
187. Woodward M, Rumley A, Rumley A, Rumley C, Lewington S, Morrison CE, Lowe GDO. The association between homocysteine and myocardial infarction is independent of age, sex, blood pressure, cholesterol, smoking and markers of inflammation: The Glasgow Myocardial Infarction Study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2006; 17(1): 1-5.
Ausschlussgrund: SD: nicht prospektiv
188. Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clinica chimica acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2002; 322(1-2): 21-28.
Ausschlussgrund: Hintergrund
189. Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 2001; 11(2): 108-116.
Ausschlussgrund: Nicht systematisch
190. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Bilianou HI, DeVoe MC, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Olympios CD, Foussas SG. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(8): 1375-1382.
Ausschlussgrund: Risikogruppe / Bypassoperation

CAD = Coronary Artery Disease. CHF = Congestive Heart Failure. KHK = Koronare Herzkrankheit. PCI = Percutaneous Coronary Intervention. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. TIA = Transitorische ischämische Attacke.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.