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

The role of Homocysteine as a predictor for coronary heart disease.

Abstract

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.

**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 Prädictor für die KHK handelt und dass eine therapeutische Senkung erhöhter Hcy-Spiegel das kardiale Erkrankungsrisko 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 Implementierung einer Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zur erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

**Methoden**

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung werden prospektive Studien und Metaanalysen gesucht, in denen an Personen ohne koronare Vor-Erkrankungen bzw. an Bevölkerungstichproben 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 be- stehen 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 Stögrößen (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 Stögrößen zu berück- sichtigen. 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 gesuchten 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 Hochrisikopo- passionen 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 Zielgrö- ßen 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 zugrun- de, sind zumindest die Forderungen nach dem eindeutigen Nachweis der zeitlichen Reihenfolge von Exposition und Zielereignis; die Forderung des Nachweises eines starken und konsistenten Zusammenhanges und die Forderung der Reversibilität nicht erfüllt. Damit konnte der 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 erkenn- bar. 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 kardiовaskulären 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?

Schlüsselwörter: Homocystein, Homozystein, Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, koronare Herzerkrankung, Risikoassessment, Risikofaktor

Executive Summary

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 of 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.

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 epide-
miological 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.

3. Research questions

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:

1. 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)
2. Are there morally, socially or legally relevant aspects that should be considered when implementing a preventive strategy as outlined above?

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.

4. Methods

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).

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.
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. 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.

5.1 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 µmol/l. The Odds Ratio for any manifestation of coronary artery disease for a difference in homocysteine plasma levels of 3 µmol/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-controls 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 µmol/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 µmol/l and 50 µmol/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.

5.2 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 falsi-
fied 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 conside-

red invalid.

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.

6. Discussion

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 measure-
ments),
- 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 µmol/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, meta-

analyses 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 individu-

als without pre-existing coronary heart disease is not ful-

filled.

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 indica-
tion (e. g. PTCA, CABG)),
- duration of the trials.

All trials confirm the efficacy of folate treatment to lower plasma homocysteine levels. Concerning clinical end-

points, none of the metaanalyses contained in the system-
ic review finds any advantage of active folate treat-
ment 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 meta-

analyses. Of particular importance is the fact, that even in subgroups with extraordinarily high plasma homocysteine levels at baseline no benefit of folate the-

rapy 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 coro-

nary heart disease since the causality criterion "rever-
sibility" is not fulfilled.

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

6.2 Economical assessment

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

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 perspec-
tives. Due to limited time and monetary resources this was not possible in the context of this HTA-project.

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.

Kurzfassung

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 nebensächlich freien 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.

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 Herzkranzzgefäße (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 jede 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 (assoziert mit dem Auftreten und kausal an der Entstehung der Zielerkrankung beteiligt) oder ein Risikoidentifikatorstatus (assoziert 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
2. Gibt es moralische, soziale oder rechtliche Aspekte, die bei der Implementation einer Früherkennungs- und Frühbehandlungsstrategie zu erhöhten Hcy-Blutwerten Beachtung finden sollten?

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 Herzzinfarktrisikos 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. Methodik

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.

4.2 Ökonomische Bewertung

Die Literatursuche nach ökonomischen Studien und Übersichtsarbeiten ist in die Gesamtsuchstrategie integriert. Als potenziell relevant werden folgende Studien-
pen 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 kostennutzungsverhältnis 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.

4.3 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.

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.

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 Herzkrankungen 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 Adjus- tierungen für Confounder) der Primärmaterialien betrachtet. Vor diesem Hintergrund verzichtten vier der Reviews mit indifferenten Ergebnissen auf das metaanalytische Poolen der Primärstudiergebnisse.

In die Reviews sind insgesamt 21 prospektive Studien – sechs prospektive Kohorten- und 15 sogenannte einge- bettete Fall-Kontrollstudien - eingeschlossen. Einzel- betrachtet wird deutlich, dass Arbeiten, die Personen mit koronaren Vorerkrankungen aktiv aus den Studienpopu- lationen ausschließen, konsistent zu negativen Ergebnis- sen kommen, d. h. keinen Zusammenhang zwischen Hcy-Plasmakonzentration und späteren kardialen Ereignissen nachweisen können. Studien mit unselektierten (bevolke- rungsbasierten) Studienpopulationen kommen zu unein- heitlichen 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 Methodenpa- pier 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 µmol/l. In allen Studien kann in den Behandlungsarmen mit Folsäure (+ ggf. B-Vitamine) 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 zu- sammengefasst. Danach beträgt das gepoolte OR unter Folsäuresubstitution ein koronares Ereignis zu erleiden 1,04 (95% KI: 0,90-1,19), für ein tödliches kardiovasku- läres 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-Plasmakonzentra- tionen (zwischen 27 µmol/l und 50 µmol/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.

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.

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.

6. Diskussion

6.1 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 Risikogruppen beziehen (verschiedene Perzentilangaben; kontinuierliche Angaben (pro 1, 3, 4 oder 5 µmol/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. 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 metaanalytischen Zusammenfassung weder bei der Gesamtauswertung noch in umfangreichen Sensitivitätsanalysen positive Effekte einer Folatetherapie. Im Einzelnen betrachtet, findet nur eine Studie positive Effekte der Folateinzeln. 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 Folateinzel ( + 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.

6.2 Ökonomische Bewertung

Die Tatsache, dass keine verwertbaren ökonomischen Analysen zur Verfügung stehen, erübrigt die Diskussion.
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 Resourcengründen im Rahmen des laufenden HTA-Projekts nicht umsetzbar sind.

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 Risikoidicators 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 Kosten-Nutzenabschätzung 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 eine der anderen 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 Risikobestimmung (z. B. PROCAM-Score) eine Präzisierung der Risikobestimmung 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?

Korrespondenzadresse:
Dr. Dagmar Lühmann
Institut für Sozialmedizin, Beckergrube 43 - 47, 23552 Lübeck, Tel.: (0451) 799 2538
dagmar.luehmann@uk-sh.de

Bitte zitieren als
Lühmann D, Schramm S, Raspe H. Wie ist der derzeitige Stellenwert der Homozysteinbestimmung im Blut als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK)?. GMS Health Technol Assess. 2007;3:Doc11.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2007-3/hta000046.shtml

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta195_bericht_de.pdf

Copyright ©2007 Lühmann et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Sie dürfen: den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.