

PERFUSION

ANWENDUNGSBEOBACHTUNG

Behandlung der Hyperhomocysteinämie mit einem parenteralen und einem oralen Kombinationspräparat aus Folsäure, Vitamin B₁₂ und B₆

Eine prospektive Beobachtungsstudie bei niedergelassenen Ärzten in Deutschland*

U. Höller¹, A. Engels²

¹ Facharzt für Innere Medizin, Bergisch Gladbach

² Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn

PERFUSION 2005; 18: 111–116

Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Hyperhomocysteinämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Zur Therapie erhöhter Homocysteinwerte dienen Kombinationspräparate der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure: Eine Injektionslösung mit 1,1 mg Folsäure, 1 mg Vitamin B₁₂ und 5 mg Vitamin B₆ (Medivitan® N) und ein orales Präparat mit 0,2 mg Folsäure, 0,01 mg Vitamin B₁₂ und 8 mg Vitamin B₆ (Medyn®). Ziel der Untersuchung war die Erhebung von Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vitaminbehandlung von Hyperhomocysteinämie im niedergelassenen Bereich.

Methodik: Die Erhebung wurde im Jahr 2003 als offene Beobachtungsstudie bei niedergelassenen Internisten, Allgemeinmedizinern und praktischen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Die Hyperhomocysteinämie-Patienten wurden in drei Kategorien eingeteilt. Typ A: Risikopatienten mit Homocysteinwerten über 9 µmol/l mit einem der Risikofaktoren »koronare Herzkrankheit in der Familienanamnese«, »bereits vorhandene Durchblutungsstörungen« und »Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall«, Typ B: Check-up-Patienten mit Homocysteinwerten über 15 µmol/l und Typ C: Check-up-Patienten mit Homocysteinwerten zwischen 10 und 15 µmol/l.

Ergebnisse: Insgesamt wurden in der Studie 378 Patienten beobachtet, von denen 144 (38,1%) als Risikopatient Typ A eingestuft wurden. 145 Patienten (38,4%) waren Check-up-Patienten vom Typ B und 89 Patienten (23,5%) Check-up-Patienten vom Typ C. Fast zwei Drittel der Patienten waren männlich (62,2%). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 61,4 Jahre. Der mittlere Body-Mass-Index lag bei 26,0 kg/m². Die durchschnittlich dokumentierte Therapiedauer betrug 77 Tage. In diesem Zeitraum wurden die Homocysteinwerte median um 4,80 µmol/l gesenkt. Für Patienten vom Typ B wurde mit 6,05 µmol/l die größte Reduktion erzielt (Typ A 4,00 µmol/l und Typ C 3,45 µmol/l). Die Wirksamkeit der injizierten und der oralen Kombinationspräparate wurde von den Ärzten bei 94,1% bzw. 87,8% der Patienten als »sehr gut« oder »gut« beurteilt. Die Verträglichkeit wurde bei 97,5% bzw. 82,3% der Patienten mit »sehr gut« oder »gut« bewertet. Nur bei einem Patienten trat während der Beobachtungsdauer eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (Allergie) auf.

Schlussfolgerung: Bei der Mehrzahl der Studienpatienten konnten die Homocysteinwerte mit Hilfe der eingesetzten Kombinationspräparate erfolgreich gesenkt werden. Beide Arzneimittel waren gut verträglich.

Schlüsselwörter: Homocystein, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folsäure, Kombinationspräparat, prospektive Beobachtungsstudie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den westlichen Industriestaaten die häufigste Todesursache. In Deutschland verursachten sie im Jahr 2002 ca. 47% aller Todesfälle [1]. Im Rahmen der »International Heart Health Conference« 1992 in Kanada wurden Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, ungesunde Ernährung (einschließlich exzessivem Alkoholkonsum), Adipositas, Bewegungsmangel sowie psychosozialer Stress als vermeidbare Risikofaktoren definiert [2]. In Deutschland sind Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Nikotinkonsum, Adipositas und Bewegungsmangel Risikofaktoren mit hohen Prävalenzen [3]. Auch Homocystein wird zunehmend als Risikofaktor wahrgenommen, denn zahlreiche Studien zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und erhöhtem Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie periphere Gefäßkrankheiten (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Venenthrombose) [4, 5].

Homocystein ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin. An der Regula-

* Diese Studie wurde ermöglicht durch Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn. Die Firma stellte finanzielle Mittel für die Durchführung und Auswertung der Studie zur Verfügung.

Summary

Purpose: Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for cardio- and cerebrovascular diseases. Two combinations of the vitamins folic acid, B₆, and B₁₂ were applied for homocysteine lowering treatment: a solution for injection containing 1.1 mg folic acid, 1 mg Vitamin B₁₂, and 5 mg Vitamin B₆ (Medivitan® N) and an oral medication containing 0.2 mg folic acid, 0.01 mg Vitamin B₁₂, and 8 mg Vitamin B₆ (Medyn®). The purpose of the investigation was to generate data about the effectiveness and tolerability of the vitamin combinations in the treatment of hyperhomocysteinemia in the ambulant sector.

Methods: The study was carried out in 2003 as an open observational survey with general practitioners in Germany. Patients with homocysteine blood levels above 9 µmol/l and at least one of the risk factors »coronary heart disease in the family history«, »already existing impairment of blood flow« and »status post myocardial infarction or apoplexy« (type A patients) were included into the study as well as check-up patients with homocysteine concentrations above 15 µmol/l (type B patients) and between 10 and 15 µmol/l (type C patients), respectively.

Results: Out of 378 patients who were observed in the study 144 (38.1 %) were classified as risk patients of type A. 145 patients (38.4 %) were check-up patients of type B and 89 patients (23.5 %) check-up patients of type C. Almost two thirds of the patients were male (62.2 %). Demographic data of the patients documented by the physicians were age (61.4 years on average), height, weight, and body mass index (26.0 kg/m²). Mean duration of therapy was 77 days. Within this period homocysteine levels were lowered by a median value of 4.80 µmol/l. Patients of type B recorded the highest decrease by 6.05 µmol/l (type A 4.00 µmol/l and type C 3.45 µmol/l). The physicians assessed the effectiveness of the therapies in 94.1 % (injected vitamin combination) and 87.8 % (oral vitamin combination) of the patients as »very good« and »good«, respectively. Assessing the tolerability the physicians documented »very good«/»good« in 97.5 % and 82.3 % of the patients, respectively. Only one adverse drug reaction occurred during the observation period (allergy).

Conclusion: The investigation revealed that both vitamin combinations are effective in lowering blood homocysteine concentrations. Both drugs showed a very good tolerability.

Keywords: homocysteine, cardiovascular disease, vitamin B₆, vitamin B₁₂, folic acid, combination therapy, prospective observational study

tion des Homocysteinstoffwechsels sind die Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure als Koenzyme maßgeblich beteiligt [6, 7]. Eingeschränkte Enzymaktivitäten bei unzureichender Versorgung mit den relevanten Vitaminen führen zur Konzentrationserhöhung des toxischen Homocysteins, das dann aus der Zelle exportiert wird und als Risikofaktor im Blut erscheint [8]. Dort kann es dann infolge von Schädigungen des Endothels zu entzündlich proliferativen Reaktionen des Gefäßgewebes kommen [7, 9].

Zwischen der Homocystein-Konzentration im Blut und dem Herz-Kreislauf-Risiko besteht eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Pro 1 µmol/l Anstieg des Homocysteinspiegels ist mit einer Risikoerhöhung von 6–7 % zu rechnen. Bereits ab 10 µmol/l steigt das Risiko für vaskuläre Erkrankun-

gen. Bei Gesunden mit erhöhtem Risikoprofil sieht die D.A.CH.-Liga Homocystein bereits bei einem Plasmaspiegel zwischen 10 und 12 µmol/l Handlungsbedarf. Ab einem Homocysteinwert von 12 µmol/l ist immer eine Vitaminbehandlung indiziert [6].

In Deutschland besteht bei ca. 5–10 % der Gesamtbevölkerung eine moderate Hyperhomocysteinämie (>12 µmol/l bis <30 µmol/l) [6, 7]. In diesem Konzentrationsbereich ist ein Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und/oder Folsäure die häufigste Ursache für den Anstieg des Risikofaktors [6]. Da zur Senkung des Homocysteinwerts jedes der drei synergistisch wirkenden Vitamine in ausreichender Menge verfügbar sein muss, ist ein Kombinationspräparat der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure zur Therapie am besten geeignet [10]. Das Therapieschema der offenen Beob-

achtungsstudie bei niedergelassenen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland basiert auf dem »Entscheidungsmodell für die Diagnostik und Prophylaxe/Therapie bei Hyperhomocysteinämie« der D.A.CH.-Liga Homocystein. Dieses Modell differenziert zwischen Herz-Kreislauf-Risikopatienten und Gesunden mit erhöhtem Homocysteinwert. Das Beobachtungskollektiv wurde in drei Gruppen aufgeteilt: Typ A: Patienten mit einem der Risikofaktoren »Durchblutungsstörungen«, »nach Herzinfarkt bzw. Schlaganfall« oder »Aufreten von koronarer Herzkrankheit in der Familie«. Bei Typ B und C wurden im Rahmen einer allgemeinen Gesundheitsüberprüfung erhöhte Homocysteinwerte im Blut festgestellt (Typ B: über 15 µmol/l und Typ C: zwischen 10 und 15 µmol/l).

Methodik

Ziel der Untersuchung war die Erhebung von Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Arzneimittel mit Kombinationen der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure bei Hyperhomocysteinämie. Zur Anwendung kamen eine Injektionslösung mit 5,0 mg Vitamin B₆, 1,1 mg Folsäure und 1,0 mg Vitamin B₁₂ (Medivitan® N) bzw. Filmtabletten mit 8,0 mg Vitamin B₆, 0,2 mg Folsäure und 0,01 mg Vitamin B₁₂ (Medyn®), beide von Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn.

Die Erhebung wurde im Jahr 2003 als nicht-interventionelle offene Beobachtungsstudie bei 129 niedergelassenen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt.

Patienten mit Hyperhomocysteinämie wurden in drei Typen eingeteilt:

- Typ A: Risikopatienten mit Homocysteinwerten über 9 µmol/l und Vorliegen von mindestens einem der Risikofaktoren »koronare Herzkrankheit in der Familienanamnese«, »bereits vorhandene Durchblutungsstörungen« und »Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall«
- Typ B: Gesunde mit Homocysteinwerten über 15 µmol/l
- Typ C: Gesunde mit Homocysteinwerten zwischen 10 und 15 µmol/l.

Um die Praxisbedingungen realistisch abzubilden, wurden die Art der Anwendung, die Behandlungsdauer und Dosierung nicht strikt vorgegeben. Es erfolgten lediglich Therapieempfeh-

Tabelle 1: Therapieempfehlungen. Injektionslösung: 5,0 mg Vitamin B₆, 1,1 mg Folsäure und 1,0 mg Vitamin B₁₂ (Medivitan® N) bzw. orale Vitaminbehandlung: Filmtabletten mit 8,0 mg Vitamin B₆, 0,2 mg Folsäure und 0,01 mg Vitamin B₁₂ (Medyn®)

Patiententyp	Beschreibung	Therapieempfehlung
A	Homocystein >9 µmol/l und mindestens einer der drei Risikofaktoren: • KHK in der Familienanamnese • Bereits vorhandene Durchblutungsstörungen • Zustand nach Herzinfarkt, Schlaganfall	Initialtherapie: 6 Injektionen, 2x1 wöchentlich ↓ Erste Kontrolle: Bestimmung des Homocysteinwerts ↓ Ggf. 6 weitere Injektionen ↓ Anschlusstherapie: oral 3x1 Tablette täglich ↓ Regelmäßige Laborkontrolle alle 8–12 Wochen
B	• Homocystein >15 µmol/l	Initialtherapie: 6 Injektionen, 2x1 wöchentlich ↓ Anschlusstherapie: oral 3x1 Tablette täglich ↓ Laborkontrolle spätestens nach 6 Monaten
C	• Homocystein 10–15 µmol/l	Oral 3x1 Tablette täglich ↓ Laborkontrolle (nach 8–12 Wochen) ↓ Ggf. 6 Injektionen, 2x1 wöchentlich ↓ Anschlusstherapie: oral 3x1 Tablette täglich ↓ Laborkontrolle spätestens nach 6 Monaten

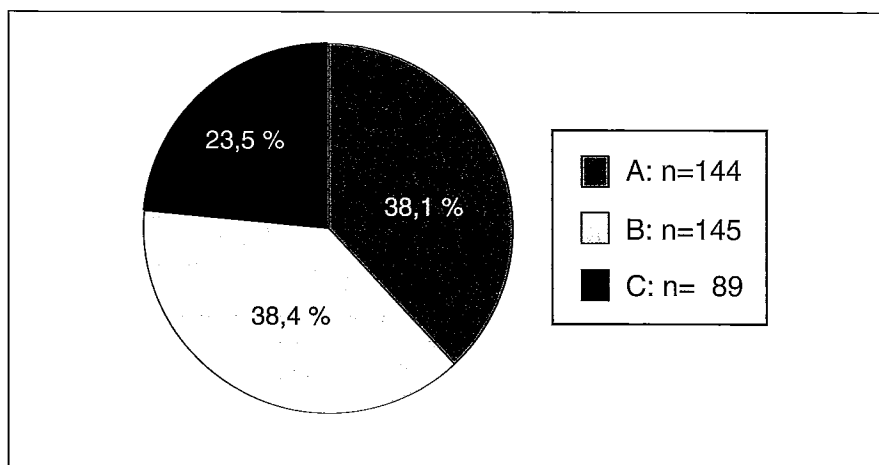


Abbildung 1: Verteilung der Patienten auf die Typen A, B und C.
A: Risikopatienten mit Homocysteinwerten über 9 µmol/l und Vorliegen von mindestens einem der Risikofaktoren »koronare Herzkrankheit in der Familienanamnese«, »bereits vorhandene Durchblutungsstörungen« und »Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall«.
B: Gesunde mit Homocysteinwerten über 15 µmol/l.
C: Gesunde mit Homocysteinwerten zwischen 10 und 15 µmol/l

lungen für die Patiententypen A bis C (Tab. 1).
Beteiligt waren 66 Allgemeinmediziner (51,2 %), 31 Internisten (24 %), 19 praktische Ärzte (14,7 %) und 13 Ärzte ohne Bezeichnung des Fachgebietes (10,1 %).
Zur Aufnahme in die Studie (Erstuntersuchung) wurden die Patienten von den Ärzten den Kategorien Typ A, B oder C (vgl. Tab. 1) zugeordnet. Ne-

ben den Homocysteinwerten wurden von den Ärzten demographische Daten sowie Begleiterkrankungen und -therapien der Patienten dokumentiert.
Zur Abschlussuntersuchung wurden der Homocysteinwert erneut bestimmt, die Dosierungen der beiden Kombinationspräparate dokumentiert und Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie beurteilt.

Ergebnisse

In der Studie wurden 378 Patienten beobachtet. Die Verteilung der Patienten auf die Typen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 61,4 Jahre. Knapp zwei Drittel waren männlich (235 Patienten, 62,2 %). Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei 26 kg/m². Eine Übersicht über die demographischen Angaben nach der Einteilung der Patienten in die Kategorien A bis C zeigt Tabelle 2.

Bei der Erstuntersuchung wurden die Begleiterkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten dokumentiert. Bei 345 Patienten (91,3 %) wurde mindestens eine Erkrankung beschrieben. Am häufigsten wurden arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und koronare Herzkrankheit genannt. Im Durchschnitt hatte die Gesamtpopulation der Patienten zwei Begleiterkrankungen. Die prozentualen Anteile der Patienten mit den jeweiligen Erkrankungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die längste dokumentierte Therapiedauer betrug 45 Wochen, die kürzeste 8 Tage. Im Durchschnitt wurden die Patienten 77 Tage behandelt (am häufigsten genannte Dauer: 61 Tage). Die kürzeste Therapie erhielten Patienten vom Typ A mit im Mittel 69 Tagen. Die Behandlung der Typ-B-Patienten dauerte im Mittel 81 Tage, die der Typ-C-Patienten 84 Tage. 13 Patienten beendeten die Therapie vorzeitig, 9 davon erhielten die Injektionstherapie, 4 die orale Therapie. Die Gründe waren fehlende Compliance, Wechsel von der Injektions- zur oralen Therapie oder umgekehrt bzw. fehlende Abschlussuntersuchungen, weil Patienten nicht wieder erschienen. Ein Patient entwickelte eine Allergie und beendete deshalb seine Injektionstherapie. Er wurde auf die orale Therapie umgestellt.

Therapieschema

Die Ärzte hielten sich weitestgehend an die Therapieempfehlungen, auch die Dosierungen entsprachen überwiegend der Standardtherapie von ein- oder zweimal 6 Injektionen bzw. 3 x 1 Filmtablette. 80 % der Patienten, die Injektionen erhielten, bekamen eine orale Anschlusstherapie, der überwiegende Teil davon als Dauertherapie.

Tabelle 2: Demographische Angaben der Patienten

Kenngröße	Insgesamt	Typ A	Typ B	Typ C
Geschlecht				
Anzahl w/m	142/235	52/92	56/88	34/55
Anteile w/m in %*	37,6/62,2	36,1/63,9	38,6/60,7	38,2/61,8
Alter				
Mittelwert in Jahren	61,4	63,7	60,7	58,7
Body-Mass-Index				
Mittelwert in kg/m ²	26,0	25,8	26,4	25,8

* Differenz zu 100 % infolge fehlender Angaben

Tabelle 3: Begleiterkrankungen

Erkrankung	Anzahl (Prozent)
Arterielle Hypertonie	165 (45,8 %)
Hyperlipidämie	128 (35,6 %)
Koronare Herzkrankheit	93 (25,8 %)
Diabetes mellitus	46 (12,8 %)
Gefäßerkrankungen	32 (8,9 %)
Sonstige Stoffwechsellstörungen	30 (8,3 %)
Zustand nach Apoplex	19 (5,3 %)
Zustand nach Myokardinfarkt	19 (5,3 %)
Herzinsuffizienz	18 (5,0 %)
Sonstige Herzerkrankungen	12 (3,3 %)
Zustand nach Bypass-Operation	11 (3,1 %)
Sonstige Erkrankungen	145 (40,3 %)
Keine Erkrankungen	15 (4,2 %)
Ohne Angaben	18 (4,8 %)

Mehr als die Hälfte der Ärzte (56,9 %) führten eine Kombinationstherapie mit beiden Arzneimitteln durch. Eine parenterale bzw. orale Einzeltherapie wurde von 28,0 % bzw. 14,8 % der Ärzte angewendet. Einen Überblick über die angewendeten Therapieschemata nach Patiententypen und insgesamt gibt Tabelle 4.

Zumeist wählten die Ärzte die Standarddosierung. So erhielten 82,0 % aller Patienten, die parenteral behandelt wurden, einmal oder zweimal 6 Injektionen (83,2 % der Typ-A-Patienten, 81,0 % der Typ-B- bzw. 81,1 % der Typ-C-Patienten). Bei der Behandlung mit der oralen Vitaminskombination wurden 86 % aller Patienten 3 x 1 Filmtablette verordnet. Bei Patienten des Typs C war dieser Anteil mit 89,5 % am größten, gefolgt von 87,0 % bei Patienten vom Typ B und 81,6 % bei Typ-A-Patienten.

Entwicklung der Homocysteinwerte

Die Differenz der Homocysteinwerte zwischen Aufnahme- und Abschlussuntersuchung betrug bei der Gesamtpopulation median 4,8 µmol/l. Patienten

des Typs B verzeichneten mit einer medianen Senkung der Homocysteinwerte um 6,05 µmol/l die stärkste Abnahme (Typ A 4,0 µmol/l und Typ C 3,45 µmol/l, Tab. 5). Abbildung 2 zeigt die Differenz der Homocysteinwerte für die verschiedenen Patiententypen.

Zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit der beiden Kombinationstherapien mit den Bewertungen »sehr gut«, »gut«, »befriedigend« bzw. »unzureichend«. Die Wirksamkeit wurde von den Ärzten bei 94,1 % bzw. 87,8 % der Patienten als »sehr gut« bzw. »gut« bewertet. In Abbildung 3 sind die Wirksamkeitsbeurteilungen dargestellt.

Auch die Verträglichkeit der durchgeführten Therapien wurde von den Ärzten bewertet: 97,5 % beurteilten die Injektionsbehandlung bzw. 92,3 % die orale Therapie als »sehr gut« oder »gut«.

Bei einem Patienten des Typs A trat unter der Injektionstherapie eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (Allergie) auf. Dieser Patient wurde auf die orale Therapie umgestellt.

Diskussion

Die Hyperhomocysteinämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Pathogenese atherosklerotischer und thrombotischer Gefäßerkrankungen. Eine Risikohöherung ist ab einem

Homocysteinwert von 10 µmol/l in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung darstellbar [6]. Die häufigste Ursache einer moderaten Hyperhomocysteinämie ist ein Vitaminmangel, und zwar an einem oder mehreren der B-Vitamine, die am Homocysteinstoffwechsel beteiligt sind: B₆, B₁₂ und Folsäure. In der vorliegenden offenen Beobachtungsstudie wurden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Injektionstherapie mit 5,0 mg Vitamin B₆, 1,1 mg Folsäure und 1,0 mg Vitamin B₁₂ (Medivitan® N) bzw. einer oralen Therapie mit 8,0 mg Vitamin B₆, 0,2 mg Folsäure und 0,01 mg Vitamin B₁₂ (Medyn®) hinsichtlich der Senkung erhöhter Homocysteinwerte erhoben.

Die Beobachtungsstudie wurde bei niedergelassenen Allgemeinärzten, praktischen Ärzten und Internisten durchgeführt und sollte realistisch die Situation im ambulanten Bereich abbilden und zeigen, ob auch unter diesen Bedingungen eine effektive Senkung des Homocysteinspiegels erreicht werden kann.

Die Kombinationstherapien bewirkten eine deutliche Reduktion der Homocysteinspiegel. Median sank der Homocysteinspiegel von 15 µmol/l auf 10 µmol/l, wobei die Therapie bei höheren Homocystein-Ausgangswerten effektiver war als bei geringeren Homocystein-Ausgangswerten. Die mediane Homocysteinsenkung betrug 4,8 µmol/l.

Die klinische Relevanz einer Senkung des Homocysteinspiegels in dieser Größenordnung wird in einer Metaanalyse von 38 epidemiologischen Studien deutlich [11]. Boushey et al. berechneten, dass eine Erhöhung des Homocysteinspiegels um 5 µmol/l mit einer Risikosteigerung für kardiovaskuläre Erkrankungen von 60 % bei Männern und 80 % bei Frauen verbunden ist. Das entspricht dem Anstieg des Risikos durch eine Cholesterinerhöhung um 0,5 mmol/l (20 mg/dl). Weiter ergab die Metaanalyse, dass

Tabelle 4: Angewendete Therapieschemata. Injektionen: 5,0 mg Vitamin B₆, 1,1 mg Folsäure und 1,0 mg Vitamin B₁₂ (Medivitan® N) bzw. oral: Filmtabletten mit 8,0 mg Vitamin B₆, 0,2 mg Folsäure und 0,01 mg Vitamin B₁₂ (Medyn®)

Therapie	Insgesamt		Typ A		Typ B		Typ C	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Injektionen und oral	215	56,9 %	74	51,4 %	101	69,7 %	40	44,9 %
Nur Injektionen	106	28,0 %	57	39,6 %	36	24,8 %	13	14,6 %
Nur oral	56	14,8 %	13	9,0 %	7	4,8 %	36	40,4 %
Keine Angabe	1	0,3 %	0	0,0 %	1	0,7 %	0	0,0 %

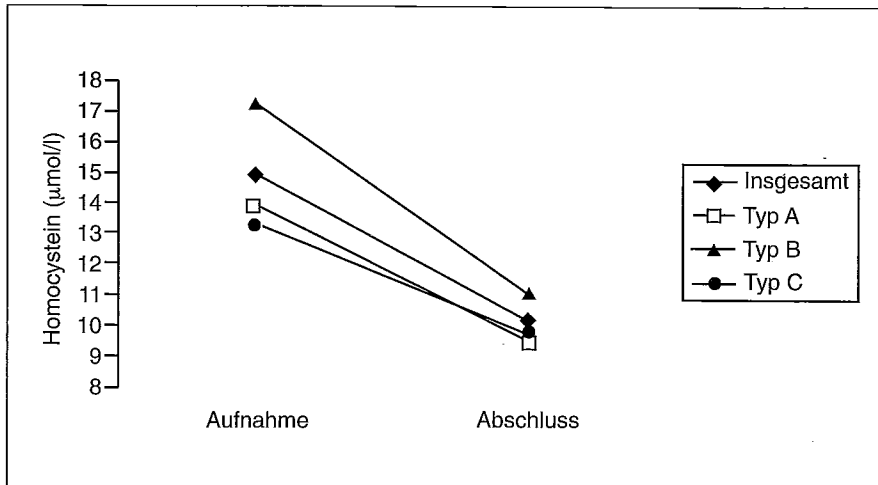


Abbildung 2: Verlauf der Homocysteinwerte zwischen Aufnahme- und Abschlussuntersuchung (Median)

Tabelle 5: Entwicklung der Homocysteinwerte zwischen Aufnahme und Abschlussuntersuchung

Homocystein (µmol/l)		Insgesamt	Typ A	Typ B	Typ C
Aufnahme	Median (min/max)	15 (8-49,9)	13,85 (8,4-49,9)	17,3 (8-42,5)	13,3 (3,5-17,6)
	25%-75%-Quartil	12,72-18,27	11,3-17,58	16-20,4	12-14,4
Abschluss	Median (min/max)	10 (3,4-27,9)	9,45 (5-20)	11(3,9-27,9)	9,65 (3,5-17,6)
	25%-75%-Quartil	8,61-12,15	8,15-12	9,2-13,8	8,65-11,2
Mediane Homocysteinsenkung		-4,8	-4,00	-6,05	-3,45

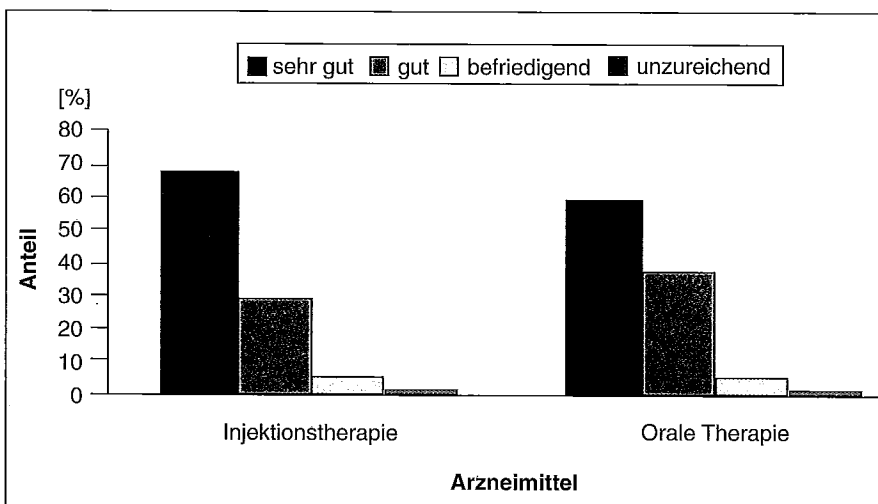


Abbildung 3: Wirksamkeitsbeurteilung der Injektionstherapie mit 5,0 mg Vitamin B₆, 1,1 mg Folsäure und 1,0 mg Vitamin B₁₂ (Medivitan® N) bzw. der oralen Therapie mit Filmtabletten mit 8,0 mg Vitamin B₆, 0,2 mg Folsäure und 0,01 mg Vitamin B₁₂ (Medyn®)

10 % des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Hyperhomocysteinämie zurückzuführen ist. Eine weitere Metaanalyse, die 92 Studien einbezog [12], kam zu dem Ergebnis,

dass eine Homocysteinsenkung um 3 µmol/l das Risiko für die koronare Herzkrankheit um 16 %, für Thrombosen um 25 % und für einen Schlaganfall um 24 % vermindern kann.

Wie auch schon in einer Interventionsstudie aus dem Jahr 1995 [13] wurde in der Beobachtungsstudie gezeigt, dass eine moderate Hyperhomocysteinämie effektiv mit einer Kombination der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure behandelt werden kann. Dauer der Behandlung und erforderliche Dosis sind individuell unterschiedlich und können mit Hilfe des »Entscheidungsmodells für die Diagnostik, Prophylaxe und Therapie« der D.A.CH.-Liga Homocystein ermittelt werden [6].

Bis die Ergebnisse der großen Interventionsstudien zur präventiven Wirkung der Vitamintherapie verfügbar sind, wird noch einige Zeit vergehen. Aufgrund der Ergebnisse bereits publizierter epidemiologischer Untersuchungen und Interventionsstudien ist bereits heute offensichtlich, dass die B-Vitamin-Behandlung nicht nur den Homocysteinspiegel, sondern auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken kann. Daher sollte Patienten mit Hyperhomocysteinämie schon heute dringend zu einer Kombinationstherapie mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure geraten werden. □

Literatur

- 1 <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesundab19.htm> (aktualisierte Angabe vom 17. Februar 2004)
- 2 The Victoria Declaration on Heart Health, Declaration of the Advisory Board, International Heart Health Conference, Victoria, Canada, 1992 (<http://www.hc-sc.gc.ca>)
- 3 Brehme U, Einsiedler K, Schmahl FW. Das Risikofaktorenkonzept für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Arbeitsmedizin. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2003;38(2):68-75
- 4 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230-236
- 5 Den Heijer M, Keijzer MB. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. Clin Chem Lab Med 2001; 39:710-713
- 6 Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M, für die D.A.CH.-Liga Homocystein e.V. 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. J Kardiologie 2003;10(5):190-199
- 7 Djuric D, Wisotzki R, Mitrovic V. Homocysteine and arteriosclerosis: Estab-

- blished risk factor or new illusion? *Am J Therapeut* 2000;7(6):381-387
- 8 Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-672
- 9 Chen P, Poddar R, Tipa E.V, 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
- 10 Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutrition* 1994;124(10):1927-1933
- 11 Boushey CJ, Beresford SAA, 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
- 12 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002;325(7374):120
- 13 Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B₁₂, folate, and vitamin B₆ supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995;346:85-89

Für die Verfasser:

Dr. med. Uwe Höller
Dellbrücker Str. 248
51469 Bergisch Gladbach
hdr@millennium-med.de