



Richtlinien zum rationalen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen

Ist die Senkung des Homocysteinspiegels weiterhin unbefriedigend, so ist nach den Ursachen zu suchen, besonders nach einem Vitaminmangel sowie Störungen der Nieren- und Schilddrüsenfunktion.

Wo kann ich mehr zu diesem Thema erfahren?

Mehr Informationen finden Sie in unserem "Konsensuspapier" und über unsere Homepage (www.dachliga-homocystein.org).

Kontaktinformationen:

.....

Welche Richtlinien gibt es zur Therapie?

Bei Patienten mit manifester Gefäßerkrankung bzw. bei Hochrisikopatienten ein Homocysteinspiegel $<10 \mu\text{mol/L}$ anzustreben. Bei Konzentrationen $>12 \mu\text{mol/L}$ sollten neben einem Vitaminmangel auch Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen als Ursache der Homocysteinerhöhung ausgeschlossen werden. Eine Befundinterpretation hat unter Einbeziehung von beeinflussenden Faktoren, wie z.B. Medikamenten, zu erfolgen.

Eine Senkung von 16–39 % kann durch Folsäuregabe bei Dosierungen zwischen 0,2 bis 5 mg täglich erwartet werden. Eine zusätzliche Vitamin B₁₂-Gabe ist zur Vermeidung eines relativen Folatmangels anzuraten. Generell ist eine Kombination von Folat- und Vitamin B₁₂-Supplementation zu empfehlen.

Wird ein Homocysteinspiegel im moderat erhöhten Bereich gefunden, so kann eine Bestätigungsuntersuchung nach 4 bis 6 Wochen erfolgen. Spätestens danach sollte mit der Vitaminergänzung, etwa 0,2–0,8 mg Folsäure, 3-30 μg Vitamin B₁₂ (alte Patienten wegen Malabsorption mindestens 100 μg) und idealerweise auch 2–20 mg Vitamin B₆ begonnen werden. Wird so innerhalb von 4 Wochen eine Absenkung in den Bereich von $<10 \mu\text{mol/L}$ Homocystein erreicht, sind zunächst halb- später jährliche Kontrollen vorzunehmen. Ist der Effekt noch unbefriedigend bzw. der Spiegel noch nicht genügend abgesenkt, ist die Dosierung vor allem der Folsäure zu erhöhen (bsp. 1-5 mg Folsäure/d, die Ergänzung mit Vitamin B₁₂ und B₆ kann zunächst beibehalten werden). Kontrollen des Plasma-Homocysteins sollten jeweils nach 4 Wochen erfolgen.

Manifeste Gefäßerkrankungen	Risikogruppen für Herz-Kreislauf-erkrankungen	Risikogruppen für Vitaminmangel
Koronare Herzkrankheit	pos. Familienanamnese	Alte Menschen
Myokardinfarkt	Arterieller Hypertonus	Vegetarier
Atherosklerose der Art. carotis	Raucher	Entz. Magen-Darm-Erkrankungen
PAVK	Hyperlipidämie	Präeklampsie
Atherosklerose der Hirnarterien	Niereninsuffizienz	Nierenerkrankung
Zerebraler Insult	Diabetes	Alkoholabusus
Venöse Thrombosen	Metabolisches Syndrom	Einseitige Ernährung
Pulmonalarterienembolie		Medikamente

Tabelle 2: Zielgruppen für ein Homocystein-Screening

Welche Empfehlungen gibt es zur Prophylaxe?

Für Gesunde bzw. Personen mit niedrigem Risikoprofil können gegenwärtig keine generellen Richtlinien für die Vitaminergänzung gegeben werden. Diese bleibt vielmehr eine empfehlenswerte Option im Sinne einer Prophylaxe. Außerdem sind Ernährungsmaßnahmen im Sinne der Umstellung auf vitaminreiche Kost zu empfehlen.

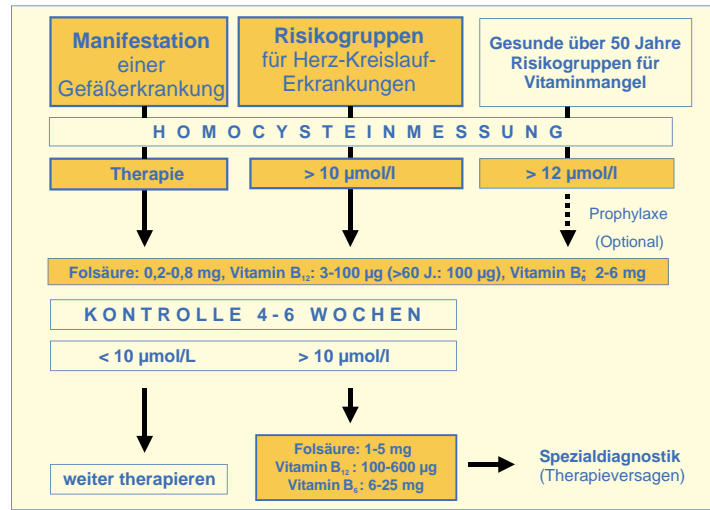


Figure 3: Decision tree for the diagnosis and prophylaxis/treatment of hyperhomocysteinemia

Was ist die DACH-LIGA Homocystein?

- Die DACH-LIGA-Homocystein e.V. wurde im Jahr 2003 gegründet. Der Verein ist eine interdisziplinäre Vereinigung ausgewiesener Wissenschaftler aus den DACH-Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz), die sich mit der Forschung auf dem Gebiet von Homocystein, relevanter Vitamine und assoziierter Krankheiten befassen.
- Die ersten Richtlinien und Empfehlungen der DACH-LIGA-Homocystein wurden in Saarbrücken in Form eines Konsensuspapiers präsentiert.
- Der Vorstand der DACH-LIGA Homocystein setzt sich derzeit aus fünf Personen zusammen: Prof. O. Stanger (Vorsitzender), Prof. W. Herrmann (Stellv. Vorsitzender), Prof. K. Pietrzik (2. Stellv. Vorsitzender), Prof. B. Fowler (Kassenwart) und Prof. J. Geisel (Schriftführer).
- Der Vereinszweck liegt in der Förderung von Forschung und Information zu Homocystein, besonders im Bereich Diagnostik, Prävention und Therapie.

Warum ist Homocystein von Interesse?

Etwa die Hälfte aller Todesfälle sind auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. deren Komplikationen zurückzuführen. Volkswirtschaft und Gesundheitswesen werden zusätzlich durch gewaltige Kosten für Arbeitsausfälle, Folgeerkrankungen und -behandlungen belastet, besonders unter dem Aspekt einer raschen Zunahme älterer Bevölkerungsschichten. Da nicht alle Fälle anhand von konventionellen Risikofaktoren erklärt werden können, wird dem "neuen" Risikofaktor Homocystein großes Interesse entgegen gebracht.

Was ist Homocystein?

Homocystein ist eine schwefelhaltige, nicht-proteinbildende Aminosäure, die als Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin auftritt.

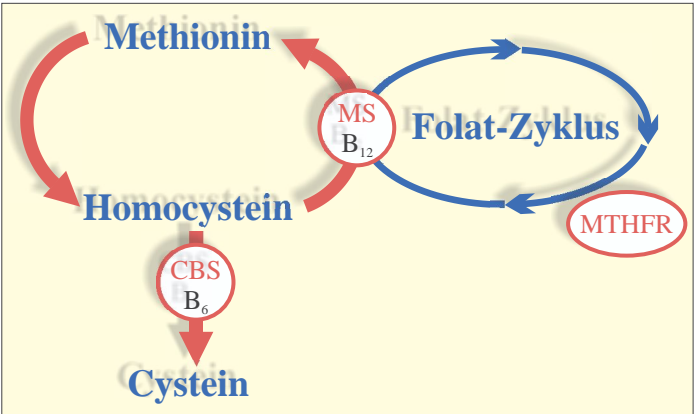


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema des Homocystein-Metabolismus. Drei Schlüsselenzyme sind involviert: Methylentetrahydrofolat Reductase (MTHFR), Methionin-Synthase (MS), Cystathionin b-synthase (CBS). Folat, Vitamin B₁₂ und B₆ sind Kofaktoren für die enzymatischen Reaktionen.

Wann ist Homocystein erhöht?

Defizite der Vitamine Folsäure, Vitamin B₁₂ und B₆ sowie eingeschränkte Enzymaktivitäten führen durch Abbauehemmung zur intrazellulären Konzentrations-erhöhung von Homocystein (Hyperhomocysteinämie). Des weiteren beeinflussen zahlreiche Wirkstoffe, Medikamente, Erkrankungen und Lebensstilfaktoren den Homocystein-Stoffwechsel, zumeist als direkte oder indirekte Antagonisten von Kofaktoren und Enzymaktivitäten. Als häufigste Ursache erhöhter Homocysteinwerte gilt der Folsäuremangel. Die ausreichende Versorgung mit mindestens 400 µg Folat/Tag ist auch bei ausgewogener Ernährung schwierig und besonders für Risikogruppen häufig nicht realisierbar.

Welche pathologischen Prozess laufen bei Hyperhomocysteinämie ab?

Bei Hyperhomocysteinämie kommt es neben Veränderungen der Gefäßmorphologie zu einem Verlust der antithrombotischen Endothelfunktion und zur Induktion eines prokoagulatorischen Milieus. Den meisten der bekannten Schädigungen liegen Homocystein-vermittelte oxidative Stressbelastungen zugrunde.

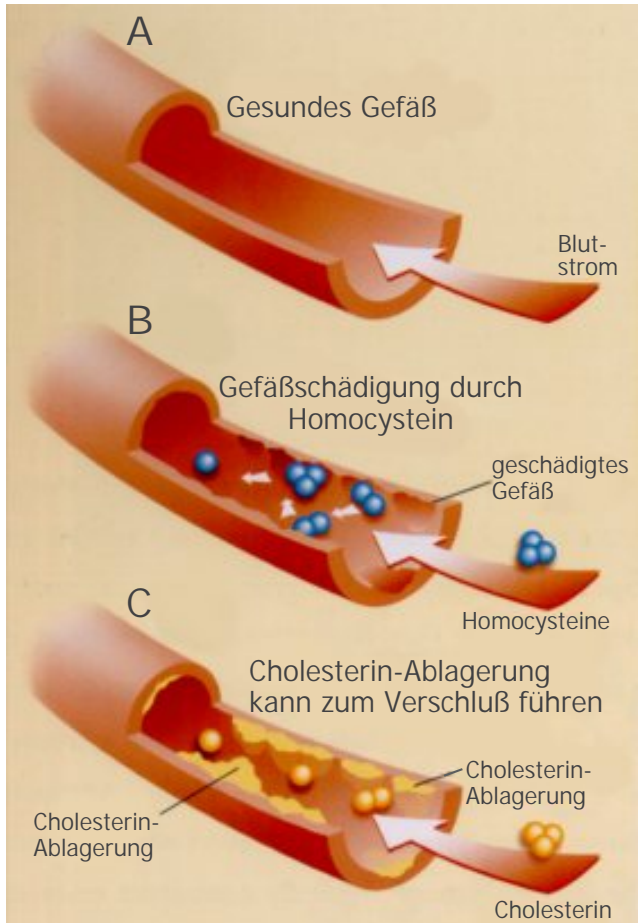


Abbildung 2: Modell für die gefäßschädigende Wirkung des Homocystein.

Welche Homocystein-Konzentration gilt als pathologisch?

Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien finden übereinstimmend eine unabhängige Beziehung zwischen bereits leicht erhöhtem Homocystein und kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität. Eine Risikoerhöhung ist ab einem Homocysteinwert von etwa 9 µmol/L in einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert darstellbar. Die Hyperhomocysteinämie als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird für etwa 10% des Gesamtrisikos verantwortlich gemacht. Erhöhte Konzentrationen werden bei 5-10% der Allgemeinbevölkerung und bei bis zu 40% der Patienten mit Gefäßerkrankungen gemessen. Zusätzliche Risikofaktoren (Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes und Hyperlipidämie) können das Gesamtrisiko additiv oder durch Interaktion mit Homocystein synergistisch und überproportional erhöhen.

Wie sind die Risikobereiche für Homocystein definiert?

12-30 mmol/L	Moderate Hyperhomocysteinämie	Intervention notwendig für Alle (anscheinend Gesunde und Patienten)
10-12 mmol/L	Tolerierbar (bei Gesunden)	Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko
<10 mmol/L	Unbedenklich	Kein Behandlungsbedarf (Therapieziel)

Tabelle 1: Klassifikation der Homocystein-Konzentration nach Behandlungsbedarf

Bei wem sollte Homocystein bestimmt werden?

Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse wird zunehmend die Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocystein-Konzentrationen bei Hochrisikogruppen und besonders von Patienten mit manifesten Gefäßerkrankungen gefordert.