



Wichtige Hinweise:
Ergänzende bilanzierte Diät zur Verwendung unter ärztlicher Aufsicht, gegebenenfalls auch mit Unterstützung von Heilpraktikern oder Ernährungsberatern. Insbesondere wenn Sie weitere Arzneimittel zu sich nehmen, sollten Sie Ihren Arzt befragen.
Der Gehalt an den Vitaminen B6, B12 und Folsäure übersteigt die gesetzlich empfohlenen Höchstwerte, da dies für den ernährungsmedizinischen Zweck von Synervit notwendig ist.
Außerhalb der Reichweite von kleinen Kindern aufbewahren. Packung bitte kühl und trocken aufbewahren.

geschützt durch Patente:
DP 102 06 159.9 und
PCT / EP 03/ 01 505



Informationen für Fachkreise

zum Produkt Synervit, 30 Kapseln (Monatspackung, PZN 14415986) und 90 Kapseln (PZN 14415963)



Was SynerVit ist

SynerVit ist ein Nahrungsergänzungsmittel und wird unter fachkundiger medizinischer Aufsicht zur Senkung des erhöhten Homocysteinspiegels im Blutplasma eingesetzt.

Wer SynerVit braucht

Hohe Homocystein-Werte werden in der medizinischen Fachwelt mit immer mehr Krankheiten/Leiden in einem ursächlichen Zusammenhang gesehen. Folgende Krankheitsbilder mit Hyperhomocysteinämie sollten dringend mit SynerVit behandelt werden:

- Venöse Vaskulopathie
SynerVit ist sinnvoll bei oberflächlichen und tiefen Beinvenenthrombosen sowie bei tiefen Beckenvenenthrombosen.
- Arterielle Vaskulopathie
SynerVit ist sinnvoll bei Angina pectoris-Beschwerden (KHK), bei cerebralem Insult (Hirnfarkt), bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) sowie bei angeborener Hyperhomocysteinämie in Folge von Enzymdefekten.
- Vaskulopathien, die nicht eindeutig venös oder arteriell einzuordnen sind
SynerVit ist sinnvoll bei vaskulären Formen der Altersdemenz, bei Verschlüssen, Stenosen und Leckagen im venösen oder arteriellen Endstromgebiet. Für den otologischen Bereich sind dies insbesondere Gefäß-Prozesse des Innenohres und der Hörbahn. Für den ophthalmologischen Bereich sind dies feuchte Makulopathie, trockene Makulopathie, Opticusatrophie, Glaukom, diabetische Retinopathie, neovaskuläre Retinopathie, Astvenenthrombose und Astarterienverschluss. SynerVit ist ebenso sinnvoll bei Vaskulopathien im Rahmen von Allgemeinerkrankungen wie z.B. die diabetischer Angiopathie bzw. die vaskulär bedingte Impotenz.
- Prävention
SynerVit ist sinnvoll bei Schwangerschaften als effektiver Ersatz der nicht in jedem Behandlungsfall sicheren Folatbehandlung.
- Medikamentöse Hyperhomocysteinämie
SynerVit ist sinnvoll bei einer Cyclosporin-Therapie nach Organ-Transplantationen (Herz, Niere, Leber etc.), bei einer Cytostatica-Therapie bei Malignomen wie etwa Seminom, Mamma-Ca., M. Hodgkin, Sarkom sowie Magen-Ca., bei einer immunsuppressiven Therapie von Autoimmunkrankheiten und einer immunsuppressiven Therapie rheumatischer Erkrankungen.





Was SynerVit leistet

SynerVit wird unter fachkundiger medizinischer Aufsicht zur Senkung des erhöhten Homocysteinspiegels im Blutplasma eingesetzt. In diesem Einsatzgebiet hat SynerVit eine besonders hohe Therapie-Sicherheit. In einer breit angelegten multizentrischen Studie ergaben sich u.a. folgende wesentliche Therapie-Faktoren:

- o die durchschnittliche Senkung des Homocystein-Wertes durch SynerVit betrug 46,2 % des Ausgangswertes.
- o die durchschnittliche Senkung des Homocystein-Wertes durch SynerVit betrug bei medikamentös bedingten Hyperhomocysteinämien (z.B. durch Cyclosporin-Gabe nach Herz-Transplantation) 29,6 % des Ausgangswertes.
- o mit SynerVit gab es keinen einzigen Therapie-Versager
- o mit SynerVit gab es bei den umfassenden vorliegenden Studien in keinem einzigen Fall unerwünschte Wirkungen.
- o mit SynerVit gab es bei keinem einzigen Patienten paradoxe Anstiege der Homocystein-Werte wie unter anderen Therapien, z.B. der Folat-Therapie.

Wann SynerVit sinnvoll ist

Der Einsatz von SynerVit sollte ab Werten von über 10 Mikromol/L erfolgen. Ab diesem Wert empfiehlt auch die American Heart Association Maßnahmen zur Senkung des Homocystein-Wertes.

Nachfolgend Homocystein-Werte und deren mögliche medizinische Bedeutung:

0 bis 8 Mikromol/L: Kein homocysteinabhängiges Risiko vorhanden.

0 bis 10 Mikromol/L: Grenzwert, erster schädlicher Einfluss auf die Gefäß-Innenwand (Intima) möglich.

0 bis 15 Mikromol/L: Erhöhter Wert mit gefäßaggressiven Wirkungen.

0 ab 15 Mikromol/L: Erhöhter Wert mit deutlich gesteigertem Arteriosklerose-Risiko in den Gefäßgebieten Herz, Gehirn, periphere Arterien, verbunden mit erhöhtem Risiko für Thrombose, Gefäßstenose, arterielle Verschlüsse oder Stenosen.

Warum SynerVit einzigartig ist

SynerVit hat eine patentgeschützte Dreier-Kombination aus Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂, die anderen Vitamin-Kombinationen bzw. anderen Therapieansätzen in der Wirkung sowie in der Sicherheit überlegen ist. Der Patentschutz macht SynerVit weltweit einzigartig bei der Verteilung der Mengen der Vitamin Folsäure, B₆ und B₁₂ pro Tagesdosis zueinander.

Warum SynerVit Zukunft hat

Die Bestimmung des Homocystein-Gehaltes im Blut gehört in immer mehr Praxen zur Standard-Untersuchung bzw. zur Routine. Dieser Trend wird sich nach Ansicht von Fachleuten noch erheblich verstärken, denn der negative Einfluss von zu hohen Homocystein-Werten ist zwischenzeitlich unbestritten und durch eine Vielzahl von Studien belegt. Die Homocystein-Bekämpfung wird daher mehr und mehr zur Pflicht - ähnlich wie in den USA, wo das amerikanische Gesundheitsministerium die Homocystein-Bekämpfung bereits im Herbst 2002 als eigenständiges Behandlungsziel einstufte. Ein Schritt, der auch in Deutschland zu erwarten ist, zumal in den letzten Jahren wissenschaftlich dargelegt wurde, dass erhöhte Homocystein-Werte nicht nur einen massiven negativen Einfluss auf das gesamte Gefäß-System, sondern auch auf Alters-Demenz und Alzheimer-Krankheit haben. Neueste Forschungen belegen zudem, dass es einen engen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Werten und den gerade im Alter weit verbreiteten Glaukom-Erkrankungen gibt.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Dominiak

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160 · D-23538 Lübeck

Campus Lübeck

Auskunft erteilt:

Prof. Dr. med. C.-P. Siegers

Telefon: 0451 / 500-2697

Telefax: 0451 / 500-2703

E-Mail: siegers@medinf.mu-luebeck.de

Datum: 10.09.2003

Wissenschaftliche Dokumentation zu dem Präparat Synervit

1. Vorbemerkung

Das Präparat Synervit ist eine ergänzende bilanzierte Diät für Personen, die einen erhöhten Homocysteinspiegel haben. Es handelt sich um ein Präparat nach § 14b Abs. 1 Satz 2 DiätV. Die orale Einnahme des Präparates erfolgt unter ärztlicher Aufsicht, wie dies hierfür gesetzlich vorgesehen ist.

2. Produktprofil

Eine Weichgelatine kapsel enthält als wirksame Bestandteile:

Folsäure	250 µg
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)	250 µg
Vitamin B6 (Piridoxinhydrochlorid)	25 mg

Als Tagesverzehrsempfehlung ist 1 Kapsel vorgesehen.

Anwendungsgebiete sind angeborene und erworbene Formen des erhöhten Homocysteinspiegels im Blut.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Anstalt des Öffentlichen Rechts

Bankverbindungen:
Dresdner Bank Lübeck Nr.: 3 000 412 00 (BLZ 230 800 40)
Postbank Hamburg Nr.: 38 56 51 - 207 (BLZ 200 100 20)

Synervit - der Homocysteinsenker

Gutachten Prof. Siegers, Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein: Synervit hat eine einzigartige Dreier-Kombination der Vitamine Folsäure, B₁₂ und B₆. Eine Kapsel Synervit am Tag reicht, um die Homocystein-Werte sicher und nachhaltig zu senken. Hohe Homocystein-Werte (Werte ab 10 Mikromol/L) sind eindeutige Risikofaktoren für arterielle und venöse Gefäßkrankheiten.

3. Einleitung

Folsäure und die Vitamine B6 und B12 sind wichtige Co-Faktoren in der enzymatischen Umwandlung der schwefelhaltigen Aminosäuren Homocystein zu Methionin einerseits und über den Cystathion-Stoffwechsel zu cystein. Bei erblichen Enzymdefekten, z.B. Cystathion-Beta-Synthetase (CBS), kommt es zu Hyperhomocysteinämien und in deren Folge zu unterschiedlichen neurologischen Krankheitsbildern sowie zu Gefäßerkrankungen, die sich nach einer Normalisierung des Homocysteinspiegels wieder bessern.

Aus den biochemischen Zusammenhängen wird verständlich, dass sowohl Folsäure als auch die als Co-Faktoren wirksamen Vitamine B6 und B12 in ausreichendem Maß vorhanden sein müssen, um den erhöhten Homocysteinspiegel sicher und wirksam zu senken.

Sowohl die Gabe von Folsäure alleine als auch eine Unterdosierung der Dreierkombination Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 führt nicht stets zu einer zuverlässigen Senkung des Homocysteinspiegels, sondern gelegentlich sogar zu einem paradoxen weiteren Anstieg.

4. Folgen der Homocysteinämie

In präklinischen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Hyperhomocysteinämie als hochgradiger Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und Thrombose anzusehen ist. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Hyperhomocysteinämie zu einer Abschilferung von Gefäßendothelzellen, zu Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen und zu einer Intimaverdickung führen kann. Die Folge sind Stenose oder Verschluss des Gefäßes.

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel als Risikofaktor für Venenthrombosen anzusehen ist. Eine Meta-Analyse aus 27 Studien ergab, dass ein Anstieg um 5 mmol/l des Plasmahomocysteinspiegels das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko um das 1,6fache bei Männern und um das 1,8fache bei Frauen ansteigen lässt.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Anstalt des Öffentlichen Rechts

Bankverbindungen:
Dresdner Bank Lübeck Nr.: 3 000 412 00 (BLZ 230 800 40)
Postbank Hamburg Nr.: 38 56 51 - 207 (BLZ 200 100 20)



5. Behandlung erhöhter Homocysteinspiegel mit Synervit

In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Homocysteinämie durch die Gabe von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 korrigiert werden kann. Die alleinige Gabe von Folsäure führt ebenfalls zu einer Senkung des Homocysteinspiegels, nur ist die Behandlung unsicher und führt in nicht wenigen Fällen zu einem paradoxen weiteren Anstieg des Homocysteinspiegels.

Die Behandlung der Wahl erfolgt mit der Dreierkombination Folsäure 250 µg, Vitamin B12 250 µg und Vitamin B6 25 mg, wie dies im Präparat Synervit gegeben ist.

In einer zurzeit noch laufenden multizentrischen Langzeitstudie (n = 96) betrug die Senkung des Homocysteinspiegels bei Patienten mit arteriovenöser Verschlusskrankheit nach vierwöchiger Synervit-Behandlung im Durchschnitt 47,4 %.

Die Therapie einer weiteren Patientengruppe von 32 Patienten nach Herztransplantation (Gruppe 2) ergab eine durchschnittliche Senkung des Homocysteinwertes von 28,3 %. Als Ursache der etwas geringeren Homocysteinsenkung gegenüber der Gruppe 1 wird die gleichzeitige Dauertherapie der Herztransplantierten mit Cyclosporin angesehen, die erfolgen muss, um die mögliche Abstoßungsreaktion des Spenderorgans zu verhindern.

Cyclosporin hat die unerwünschte Wirkung, den Homocysteinspiegel zu erhöhen. Diese durch Cyclosporin hervorgerufene Hyperhomocysteinämie wird als mögliche Ursache späterer vaskulärer Probleme bei Herztransplantierten angesehen.

6. Nutzen-/Risikobewertung der Behandlung mit Synervit

Mit Synervit lassen sich krankhaft erhöhte Homocysteinspiegel im Blut sicher senken.

Das Risiko, an

- arteriellen Gefäßkrankheiten wie koronare Herzkrankheit mit dem Myocardinfarkt oder am apoplektischen Insult,
- venösen Gefäßkrankungen wie thromboembolische Erkrankungen der Beinvenen

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Anstalt des Öffentlichen Rechts

Bankverbindungen:
Dresdner Bank Lübeck Nr.: 3 000 412 00 (BLZ 230 800 40)
Postbank Hamburg Nr.: 38 56 51 - 207 (BLZ 200 100 20)

zu erkranken, wird mit der Normalisierung des Homocysteinspiegels vermindert. Die Therapie mit Synervit erfolgt nicht nur präventiv, sondern auch kurativ.

Durch Gefäßleiden schlecht durchblutete minder perfundierte Gewebe werden nach Gabe von Synervit besser nutritiv versorgt.

In der Folge steigt auch die Leistungsfähigkeit der Patienten wieder an. Die Senkung des erhöhten Homocysteinwertes wird von zahlreichen Universitäten und Gefäßzentren empfohlen.

7. Individualrisiko, an einer Gefäßkrankheit zu erkranken, und Synervitbehandlung

Das Individualrisiko, an einer Gefäßkrankheit zu erkranken, kann mit der Framinghamformel für jeden einzelnen Patienten berechnet werden, da die wesentlichen Risikofaktoren in der Formel berücksichtigt sind.

Aufgrund der neuesten Erkenntnisse wird zur Risikoberechnung für den einzelnen Patienten die erweiterte Framinghamformel empfohlen. Sie berücksichtigt als weiteren wichtigen Risikofaktor den Homocysteinwert.

8. Unerwünschte Wirkungen

Die empfohlene Tagesdosis liegt weit unterhalb der Dosis, von der unerwünschte Wirkungen zu erwarten wären.

In seltenen Fällen kann es zu Parästhesien wie Kribbelgefühl an Armen und Beinen kommen, das nach Absetzen der Behandlung rasch wieder verschwindet.

9. Krankheitsbilder, die mit Synervit behandelt werden sollten

Hyperhomocysteinämie bei venöser Vaskulopathie

- oberflächliche Beinvenenthrombose
- tiefe Beinvenenthrombose
- tiefe Beckenvenenthrombose

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Anstalt des Öffentlichen Rechts

Bankverbindungen:
Dresdner Bank Lübeck Nr.: 3 000 412 00 (BLZ 230 800 40)
Postbank Hamburg Nr.: 38 56 51 - 207 (BLZ 200 100 20)

Synervit nach Transplantationen

Gutachten Prof. Siegers vom Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein:

Nach einer Organ-Transplantation bzw. unter einer immunsuppressiven Cyclosporin-Behandlung steigen die Homocystein-Werte und damit die Gefäß-Risiken der Patienten. Eine Studie mit Herz-Transplantierten ergab: Durch die Gabe von Synervit können die Homocystein-Werte und die Risiken wieder auf Normalmaß gebracht werden.



Hyperhomocysteinämie bei arterieller Vaskulopathie

- Angina pectoris-Beschwerden bei KHK
- cerebrale Insulte (Hirnfarkt)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)
- angeborene Hyperhomocysteinämie bei Enzymdefekten
- präventiv bei Schwangerschaft
- vasculäre Formen der Altersdemenz

Hyperhomocysteinämie durch medikamentöse Induktion

- Cyclosporintherapie nach Herztransplantation, Nierentransplantation, anderen Organtransplantationen
- Cytostatikatherapie bei verschiedenen Malignomen: z. B. Seminom, Mamma-Ca, M. Hodgkin, Sarkom, Magen-Ca
- Immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen
- Immunsuppressive Therapie bei rheumatischen Erkrankungen

Hyperhomocysteinämie: Ergebnisse einer multizentrischen Interventionsstudie mit SynerVit¹

H. Görne, U. Budde, H.J. Beyersdorf, H. Nägele, G. Held, M. Stubbe, E. Thies, R. Zahorsky, C.-P. Siegers

¹ Das Präparat SynerVit ist eine ergänzende balanzierte Diät für Personen, die einen erhöhten Homocysteinspiegel haben. Es handelt sich um ein Präparat nach § 14b Abs. 1 Satz 2 DiätV. Die orale Einnahme des Präparates erfolgt unter ärztlicher Aufsicht, wie dies hierfür gesetzlich vorgesehen ist.

Eine Weichgelatinekapselform enthält als wirksame Bestandteile:

Folsäure	250 µg
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)	250 µg
Vitamin B6 (Pindoxinhydrochlorid)	25 mg

Als Tagesverzehrsempfehlung ist 1 Kapsel vorgesehen.

Einleitung

Folsäure und die Vitamine B6 und B12 sind wichtige Co-Faktoren in der enzymatischen Umwandlung der schwefelhaltigen Aminosäuren Homocystein zu Methionin einerseits und über den Cystathion-Stoffwechsel zu cystein. Bei erblichen Enzymdefekten, z.B. Cystathion-Beta-Synthetase (CBS), kommt es zu Hyperhomocysteinämien und in deren Folge zu unterschiedlichen neurologischen Krankheitsbildern sowie zu Gefäßerkrankungen, die sich nach einer Normalisierung des Homocysteinspiegels wieder bessern.

Aus den biochemischen Zusammenhängen wird verständlich, dass sowohl Folsäure als auch die als Co-Faktoren wirksamen Vitamine B6 und B12 in ausreichendem Maß vorhanden sein müssen, um den erhöhten Homocysteinspiegel sicher und wirksam zu senken (Übersicht Siegers und Schulze, 2002).

Sowohl die Gabe von Folsäure alleine als auch eine Unterdosierung der Dreierkombination Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 führt nicht stets zu einer zuverlässigen Senkung des Homocysteinspiegels, sondern gelegentlich sogar zu einem paradoxen weiteren Anstieg.

Wirkung ohne Nebenwirkung

Studie zu SynerVit, diverse Autoren:

SynerVit ist anderen Therapieansätzen, wie etwa der alleinigen Gabe von Folsäure, weit überlegen. Bei den SynerVit-Studien gab es keinen einzigen Therapieversager. Es kam auch in keinem Fall zu einem paradoxen Anstieg der Werte. Und ganz wichtig: SynerVit verursachte bei keinem Patienten Nebenwirkungen.



Folgen der Hyperhomocysteinämie

In präklinischen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Hyperhomocysteinämie als hochgradiger Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und Thrombose anzusehen ist. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass die Hyperhomocysteinämie zu einer Abschliffung von Gefäßendothelzellen, zu Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen und zu einer Intimaverdickung führen kann. Die Folge sind Stenose oder Verschluss des Gefäßes.

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel als Risikofaktor für Venenthrombosen anzusehen ist. Eine Meta-Analyse aus 27 Studien ergab, dass ein Anstieg um 5 mmol/l des Plasmahomocysteinspiegels das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko um das 1,6fache bei Männern und um das 1,8fache bei Frauen ansteigen lässt.

Behandlung erhöhter Homocysteinspiegel mit Synervit

In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Homocysteinämie durch die Gabe von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 korrigiert werden kann. Die alleinige Gabe von Folsäure führt ebenfalls zu einer Senkung des Homocysteinspiegels, nur ist die Behandlung unsicher und führt in nicht wenigen Fällen zu einem paradoxen weiteren Anstieg des Homocysteinspiegels. Die Behandlung der Wahl erfolgt mit der Dreierkombination Folsäure 250 µg, Vitamin B12 250 µg und Vitamin B6 25 mg, wie dies im Präparat Synervit gegeben ist. In einer zurzeit noch laufenden multizentrischen Langzeitstudie (n = 74) betrug die Senkung des Homocysteinspiegels bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit nach vierwöchiger Synervit-Behandlung im Durchschnitt 46,21 % (Signifikanzprüfung nach dem Vozeichentest).

Die Therapie einer weiteren Patientengruppe von 35 Patienten nach Herztransplantation (Gruppe 2) ergab eine durchschnittliche Senkung des Homocysteinwertes von 29,6 %. Als Ursache der etwas geringeren Homocysteinsenkung gegenüber der Gruppe 1 wird die gleichzeitige Dauertherapie der Herztransplantierten mit Cyclosporin angesehen, die erfolgen muss, um die mögliche Abstoßungsreaktion des Spenderorgans zu verhindern.

Risiken rasch und sicher abbauen

Studie zu Synervit, diverse Autoren:

Die Negativ-Folgen von hohen Homocystein-Werten für die kleinen und großen Gefäße ist unbestritten. Daher ist rasche und sichere Hilfe notwendig. Synervit ist das Mittel der Wahl. In einem Zeitraum von vier Wochen konnte Synervit Homocystein-Werte im Schnitt um 46,2 % senken.

Cyclosporin hat die unerwünschte Wirkung, den Homocysteinspiegel zu erhöhen. Diese durch Cyclosporin hervorgerufene Hyperhomocysteinämie wird als mögliche Ursache späterer vaskulärer Probleme bei Herztransplantierten angesehen (Miner et al., 2001).

Nutzen-/Risikobewertung der Behandlung mit Synervit

Mit Synervit lassen sich krankhaft erhöhte Homocysteinspiegel im Blut sicher senken.

Das Risiko, an arteriellen Gefäßkrankheiten wie koronare Herzkrankheit mit dem Myocardinfarkt oder am apoplektischen Insult, venösen Gefäßkrankungen wie thromboembolische Erkrankungen der Beinvenen zu erkranken, wird mit der Normalisierung des Homocysteinspiegels vermindert. Aus diesem Grund wird die Absenkung des erhöhten Plasmahomocysteins bei Risikopatienten mittlerweile als eigenes Behandlungsziel gesehen (Practical Guidelines, NCEP, ATP III, 2002).

Die Therapie mit Synervit erfolgt nicht nur präventiv, sondern auch kurativ. Durch Gefäßleiden schlecht durchblutete minder perfundierte Gewebe werden nach Gabe von Synervit besser nutritiv versorgt.

In der Folge steigt auch die Leistungsfähigkeit der Patienten wieder an. Die Senkung des erhöhten Homocysteinwertes wird von zahlreichen Universitäten und Gefäßzentren empfohlen.

Das individuelle Risiko von einer schweren Komplikation der arteriosklerotischen Gefäßkrankung betroffen zu werden, kann mit Hilfe des Framingham Risk Scores abgeschätzt werden.

Eine Erweiterung des Framingham Scores durch die Bestimmung des Plasmahomocysteins wird empfohlen, insbesondere in den Fällen, in denen sonst kein eindeutiger Therapieplan erstellt werden kann, beispielsweise bei familiär gehäuftem Auftreten prämaturner Artherosklerose bei gleichzeitigem Fehlen der klassischen Risikofaktoren (Linton und Fazio, 2003).

Unerwünschte Wirkungen

Die empfohlene Tagesdosis liegt weit unterhalb der Dosis, von der unerwünschte Wirkungen zu erwarten wären.

In seltenen Fällen kann es zu Parästhesien wie Kribbelgefühl an Armen und Beinen kommen, das nach Absetzen der Behandlung rasch wieder verschwindet.



Krankheitsbilder, die mit SynerVit behandelt werden sollten

Hyperhomocysteinämie bei venöser Vaskulopathie

- oberflächliche Beinvenenthrombose
- tiefe Beinvenenthrombose
- tiefe Beckenvenenthrombose

Hyperhomocysteinämie bei arterieller Vaskulopathie

- Angina pectoris-Beschwerden bei KHK
- cerebrale Insulte (Hirninfarkt)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK)
- angeborene Hyperhomocysteinämie bei Enzymdefekten
- präventiv bei Schwangerschaft
- vasculäre Formen der Altersdemenz

Hyperhomocysteinämie durch medikamentöse Induktion

- Cyclosporintherapie nach Herztransplantation, Nierentransplantation, anderen Organtransplantationen
- Cytostatikatherapie bei verschiedenen Malignomen: z. B. Seminom, Mamma-Ca, M. Hodgkin, Sarkom, Magen-Ca
- Immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen
- Immunsuppressive Therapie bei rheumatischen Erkrankungen

Für die Autoren:
Prof. Dr. C.-P. Siegers

Universitätsklinikum S-H, Campus Lübeck
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
siegers@medinf.mu-luebeck.de

Literaturübersicht:

Siegers, C.-P., Schulze, J.: Risikopatient mit Hyperhomocysteinämie. Eine Indikation für Vitaminsupplementierung? *Cardiovasc* 42-44, 4 (2002)

Linton, F., Fazio, S.: A practical approach to risk assessment to prevent coronary artery disease and its complications. *Am J Cardiol*. 92 (Suppl. 19-26), 2003

Miner, S.E.S. et al.: Hyperhomocysteinemia and transplant coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Clin. Transplant*. 15: 258-262, 2001

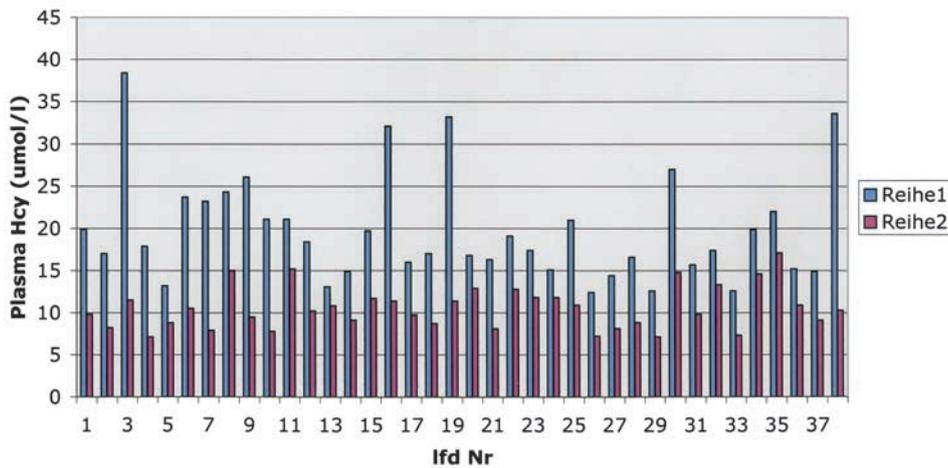
Breites Wirkspektrum

Studie zu SynerVit, diverse Autoren:

SynerVit sollte nicht nur präventiv, sondern auch kurativ eingesetzt werden. Durch sein breites gefäßprotektives Wirkspektrum steigert SynerVit rasch wieder die Leistungsfähigkeit der Patienten. Daher ist der Einsatz von SynerVit bei allen venösen und arteriellen Vaskulopathien besonders sinnvoll.



Absenkung Plasma Hcy bei Atherosklerose (AVK, Insult,KHK);n=39; Synervit über 36 Tage;p<0,05

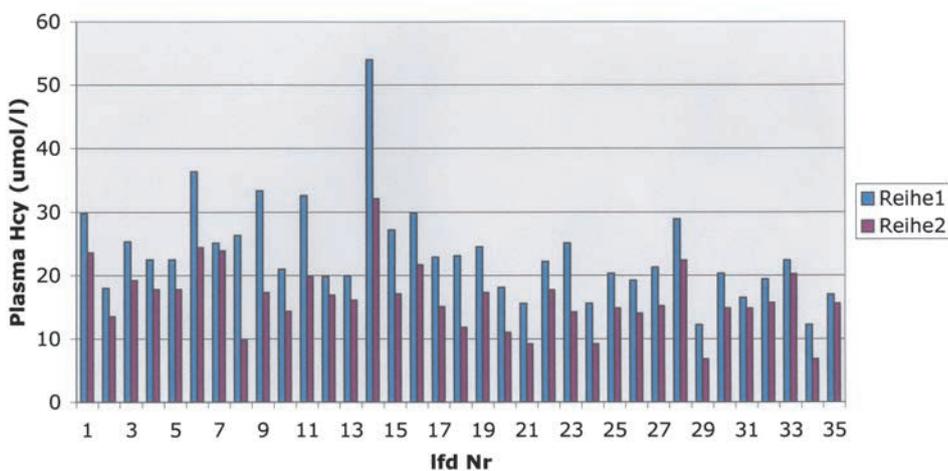


Messbare Erfolge

Studie zu Synervit, diverse Autoren:

Die Grafiken zeigen die messbaren Erfolge von Synervit - einmal nach 32 Tagen bei Patienten mit einer bestehenden Atherosklerose (oben) und einmal bei Patienten mit einer Herz-Transplantation, bei denen die Plasma-Homocystein-Werte zu hoch waren (Grafik unten). Beide Grafiken zeigen eindrucksvoll, wie Synervit selbst ganz kritische Werte über 25 Mikromol/L sicher und in kurzer Zeit in Richtung Normalwert (10 Mikromol/L) absenkt.

Absenkung Plasma Hcy nach Htx;n=35;Synervit über 32 Tage;p<0,05





Original- und Übersichtsarbeiten

Risikopatient mit Hyperhomocysteinämie Eine Indikation für Vitaminsupplementierung?

PROF. DR. MED. CLAUS-PETER SIEGERS, PRIV.-DOZ. DR. MED. JOHANNES SCHULZE

Die Hyperhomocysteinämie wird zunehmend als unabhängiger Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen diskutiert. Neben Hinweisen aus der Grundlagenforschung liegen Ergebnisse aus epidemiologischen Studien vor, die erhöhte Homocysteinämiespiegel mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Erkrankungen assoziieren [10, 5].

Ob eine langfristige Gabe von Folsäure plus Vitamin B6 nicht nur die Homocysteinspiegel, sondern auch das klinische Risiko des Patienten senken kann, wird derzeit in prospektiven Interventionsstudien untersucht. Bis diese vorliegen, sollte zumindest bei Risikopatienten eine Bestimmung des Serumhomocysteins vorgenommen und bei erhöhten Werten eine Vitaminsupplementierung erwogen werden.

Hyperhomocysteinämie (HHC, Serumhomocystein 13–15 $\mu\text{mol/l}$) ist ein möglicher Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen. Derzeit werden die Ergebnisse prospektiver, randomisierter klinischer Studien zu HHC als Risikofaktor publiziert (kardio-

vaskuläre Erkrankungen [10], Progression der Atherosklerose [9], Hirninfarkt [15], angeborener Neuralrohrdefekt [4]) oder Interventionsstudien zur Senkung des Homocysteinspiegels durchgeführt [14].

Hintergrund

Homocystein entsteht bei der Methylgruppenübertragung von S-Adenosyl-Methionin; es kann zu Methionin bzw. Cystein verstoffwechselt werden (Abb. 1). An den Reaktionen sind Vitamin B12 (Cobalamin) als Kofaktor der Methioninsynthese, Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat) als Kofaktor der Cystathionin- β -Synthase (CBS) sowie Folsäure als Methylgruppendedonor (Methyltetrahydrofolat) beteiligt.

Der seltene (1 in 200 000) erbliche Defekt der CBS führt zur Akkumulation von Homocystein ($> 100 \mu\text{mol/l}$) und Methionin sowie einem Cystein- und Cystinmangel. Betroffene Patienten zeigen Thromboseneigung, mentale Retardierung, Osteoporose und Linsendislokationen, etwa ein Viertel stirbt vor dem 30. Lebensjahr an vaskulären Erkrankungen. Angeborene Defekte der Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase und Methylcobalamin-Synthase sind extrem selten; betroffene Kinder weisen in erster Linie ZNS-Störungen auf. In zwei österreichischen Familien mit einem erblichen Polymorphismus der CBS sowie in einer chinesischen Studie zeigte sich eine vom Mutationstyp abhängige Klinik; die Insertionsmutation CBS 844ins68 erniedrigt sogar das Risiko ischämischer Komplikationen. Genetische Varianten der MTHFR korrelieren z. B. mit dem Homocystein-Serumspiegel [11], der Intimadicke der Karotiden [7] und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten [4]; andererseits konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MTHFR 667C \rightarrow T-Polymorphismus und der Herzinfarkthäufigkeit [12] sowie der erhöhten Gerinnung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [1] nachgewiesen werden.

Verschiedene Autoren postulieren einen (verstärkten) Effekt des MTHFR-Polymorphismus mit einer gleichzeitig bestehenden Folatdefizienz, dem wichtigsten der Kofaktoren. Bei gleichzeitigem Mangel an allen drei Kofaktoren kann Folatgabe einen bestehenden Vitamin-B12-Mangel demaskieren [3].

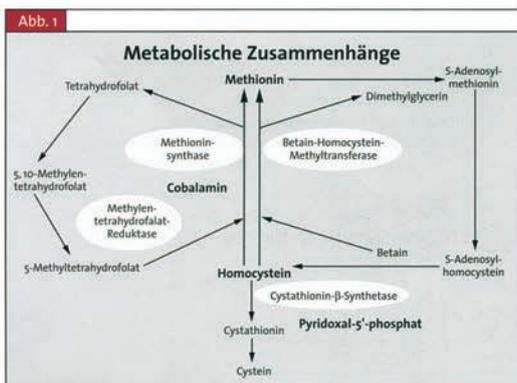


Abbildung 1 Metabolischer Zusammenhang zwischen Methionin, Homocystein, Cystein, Folsäure und Vitamin B12.

Das Fachblatt CARDIO-VASC, Heft 4, 2002, empfiehlt als erfolgreiche Behandlung zu hoher Homocystein-Werte die tägliche Einnahme von Folsäure, Vitamin B₆ sowie Vitamin B₁₂. SynerVit hat exakt die empfohlene Dreier-Dosierung.



Wirkungsmechanismen

Sowohl in vitro als auch in vivo wurde für Homocystein die Beteiligung an verschiedenen pathophysiologischen Prozessen nachgewiesen. Bereits 1976 wurde an Affen eine Endothelzellschilferung und Intimaverdickung durch Muskelzellproliferation beobachtet. In vitro konnte gezeigt werden, dass Homocystein bereits ab 100 µmol/l hierfür direkt verantwortlich ist. Eine Vielzahl weiterer Effekte konnte nachgewiesen werden. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.

Die in vitro beobachteten Homocysteineffekte wurden meist bei Konzentrationen erzielt, die die in vivo beim Menschen gefundenen Werte weit übersteigen und nur bei genetisch bedingten Defekten erreicht werden können; somit besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf, um die Relevanz dieser Beobachtungen für die epidemiologisch belegten Korrelationen zwischen HHC und Durchblutungsstörungen zu sichern.

Hyperhomocysteinämie und Thrombosen

Ein Zusammenhang zwischen Homocystinurie, Hyperhomocysteinämie und Gefäßkrankungen wurde bereits 1969 geäußert [8] und später immer wieder bestätigt [2]. In epidemiologischen Studien ist eine Hyperhomocysteinämie fast immer mit Vitamin B6- und Folsäuredefizienz verbunden, so dass eine isolierte Homocysteinwirkung nicht von den Vitaminmangelerscheinungen abgetrennt werden kann. Ein erhöhter Homocysteinspiegel wurde bei verschiedenen Durchblutungsstörungen gefunden, wie z. B. Myokardpatienten, ischämischem Hirninfarkt oder peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. In allen Gruppen ist nach Methioninbelastung eine erhöhte Homocysteinbildung zu beobachten. Auch bei venösen thrombotischen Erkrankungen finden sich analoge Beobachtungen einer Folsäure- und Vitamin-B6-Defizienz, eines erhöhten Homocysteinspiegels sowie eines gestörten Homocysteinstoffwechsels.

In allen epidemiologischen Untersuchungen finden sich qualitativ gleiche Konstellationen zwischen Hyperhomocysteinämie, verminderter Folsäure- und Vitamin-B6-Versorgung, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinismus, arterieller Hypertension sowie Rauchen, höheres Alter, männliches Geschlecht und Bewegungsmangel [10]. Erwartungsgemäß führt die Gabe von Folsäureantagonisten (Methotrexat, Antikonvulsiva), Cobalaminaktivatoren wie N2O oder den Vitamin-B6-Abbau induzierenden Pharmaka (Theophyllin) zu einer milden bis mäßigen Hyperhomocysteinämie.

Interventionsstudien

Große prospektive Interventionsstudien zur langfristigen Senkung des Serum-Homocystein durch Vitaminsupplementierung sind geplant oder werden

Tab. 1

Homocysteineffekte in vitro

Aktivierung der Gerinnung durch

- verschlechterte Mikrozirkulation bei oxidativem Stress in Maus-Mesenterium, verstärkte Gerinnung [Gerinnungsfaktor-V-Aktivierung, Protein-C- und Thrombomodulin-Abnahme, verminderte Gewebs-Plasminogen-Aktivität, verminderte Heparansulfatexpression der Gefäßwand];
- erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (menschliche Leukozyten) und Zelladhäsion (endotheliale Aortenzellen in vitro).

Förderung gefäßsklerotischer Vorgänge durch

- erhöhten, östrogenreversiblen oxidativen Stress (Rinderendothelzellen, Rattenaorta), verstärkte Arteriosklerose (in vivo in Ratten, verstärkt nach Läsion in Rattenkarotiden, erhöhter Endothelumbau); verminderte ACh-vermittelte Vasodilatation (Menschen) und erhöhte endogene Cholesterinsynthese (HMGCoA-Reduktase in menschlichen Nabelschnurendothelien, Nierenkapillarendothelien);
- verminderte NO-Bildung (menschliche Thrombozyten, Schweinearterien), in Ratten durch Hemmung von Häm-Oxidase, verstärkte Endothelaldysfunktion in vivo nach NaCl-Belastung sowie verbesserter endotheliale Dysfunktion nach Homocysteinbelastung durch Glutathion-Peroxidase;
- verminderte Endothelin-I-Bildung sowie Hemmung des TNF-alpha-vermittelten NFkB-Anstiegs (Zellkultur).

Organschädigungen

- erhöhte Proteinurie (Ratten);
- vermehrte Hcy-Bildung in der vorgeschädigten Leber (Ethanol bei Ratten, Leberzirrhose, primär biliäre Leberzirrhose und veränderter Leberumbau nach Methioninbelastung (verminderte MMP-Aktivität, verstärkte Fibrosierung);
- Potenzierung der Amyloidzytotoxizität in Neuroblastomzellen.

Tab. 2

Gesamthomocysteinbestimmung bei Risikogruppen

- Patienten mit Atherosklerose oder arteriellen und/oder venösen Durchblutungsstörungen
- Patienten mit thrombotischen Erkrankungen, unabhängig von der Genese
- Patienten mit vermutetem (ernährungsbedingtem) Vitaminmangel, z. B. Malabsorption, vegetarische Kost, Alkoholabusus.

Zu hohe Homocystein-Werte stehen auch in einem engen Zusammenhang mit Gefäßverschlüssen. Patienten mit einem Hcy-Wert über 8 sollten daher täglich eine Kapsel SynerVit zur gezielten Reduzierung des kritischen Wertes nehmen.



Original- und Übersichtsarbeiten

derzeit durchgeführt. Dass eine entsprechende Senkung möglich ist, zeigte Brattström [3] bereits 1996 in klinischen Studien. Wegen der engen Vergesellschaftung von Vitamin B6, Folsäure, Cystein, Homocystein und Methionin scheint die kombinierte Gabe von Folsäure und Vitamin B6 sinnvoll zu sein, auch wenn die Folsäuregabe allein bereits Homocystein senkend wirkt.

Über die klinische Relevanz einer breiten Prophylaxe der Hyperhomocysteinämie besteht derzeit keine Einigkeit; aus einer Metaanalyse von elf Studien errechnete Boushey et al. [2] eine mögliche Senkung der Letalität aus koronaren Herzerkrankungen um 13 500 bis 50 000 Todesfälle pro Jahr. Auch wenn diese Angaben zu hoch sind, erscheint aufgrund der einfachen Supplementierung, im Rahmen einer ausreichenden Vitaminversorgung, eine breitere Anwendung sinnvoll. Für Patientenkollektive mit HHC wurde eine Dosierung von 0,5 mg Folsäure, 50 mg Vitamin B6 und 0,5 mg Vitamin B12 empfohlen. Einer Kombinationsgabe entspricht auch die derzeitige Datenlage zum kombinierten Folsäure- und Vitamin-B6-Mangel bei Risikogruppen.

Homocystein als Screeningparameter

Die routinemäßige Bestimmung von Homocystein wird bei Patienten mit vermuteten genetischen Störungen des Methioninstoffwechsels mit sehr hohen Serum-Homocysteinspiegeln angewendet; als Screeningparameter für ein erhöhtes Risiko an thrombembolischen Erkrankungen bedarf sie einer guten Probengewinnung und -verarbeitung [13]. In der Literatur besteht weitgehende Übereinstimmung, dass die derzeitige Datenlage für eine isolierte, kausale Verknüpfung zwischen Hyperhomocysteinämie und thrombembolischen Erkrankungen noch lückenhaft ist. Andererseits ist Homocystein ein zuverlässiger Marker für eine laborchemisch nachweisbare Minder- oder Mangelversorgung mit einem oder mehreren dieser Faktoren.

Zusammen mit In-vitro- und epidemiologischen Ergebnissen erscheint eine Bestimmung des Gesamthomocysteins im Serum indiziert bei Risikogruppen (Tabelle 2). Bei einer Überschreitung des oberen Normwertes sollte eine langfristige Vitaminsupplementierung erwogen werden.

Literatur

1. Bjerregaard, L. T., Nederby, N. J., Fredholm, L., Brandslund, I., Munkholm, P., Hey, H.: Hyperhomocysteinemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 37 (2002), 62–67.
2. Boushey, C. J., Beresford, S. A. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274 (1995), 1049–1057.

3. Brattström, L.: Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J. Nutr.* 126 (1996), 1276S–1280S.
4. Cunha, A. L., Hirata, M. H., Kim, C. A., Guerra-Shinohara, E. M., Nonoyama, K., Hirata, R. D.: Metabolic effects of C677T and A1298C mutations at the MTHFR gene in Brazilian children with neural tube defects. *Clin. Chim. Acta* 318 (2002), 139–143.
5. Den Heijer, M., Keijzer, M. B.: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 39 (2001), 710–713.
6. Hankey, G. J., Eikelboom, J. W.: Homocysteine levels in patients with stroke: clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs* 15 (2001), 437–443.
7. Li, H., Lewis, A., Brodsky, S., Rieger, R., Iden, C., Goligorsky, M. S.: Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? *Circulation* 105 (2002), 1037–1043.
8. McCully, K. S.: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 56 (1969), 111–128.
9. Nicoloff, A. D., Taylor, L. M. Jr., Sexton, G. J., Schuff, R. A., Edwards, J. M., Yeager, R. A., Landry, G. J., Moneta, G. L., Porter, J. M.: Homocysteine and progression of atherosclerosis study investigators. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 35 (2002), 38–46.
10. Nygård, O., Nordrehaug, J. E., Refsum, H., Ueland, P. M., Farsstad, M., Vollset, S. E.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997), 230–236.
11. Allaud, C., Sassi, C., Zannad, F., Siest, G., Visvikis, S.: APOC3, CETP, beta-fibrinogen and MTHFR are genetic determinants of carotid intima-media thickness (Stanislas cohort). *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 94 (2001), 851–854.
12. Potena, L., Grigioni, F., Viggiani, M., Magnani, G., Sorbello, S., Falchetti, E., Sassi, S., Mantovani, V., Bacchi-Reggiani, L., Magelli, C., Branzi, A.: Interplay between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism 677C→T and serum folate levels in determining hyperhomocysteinemia in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 20 (2001), 1245–1251.
13. Refsum, H.: Total Homocysteine. Guidelines for Determination in the Clinical Laboratory. *Clin. Lab. News* May 2002, 12–14.
14. The VITATOPS study group: 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.* 13 (2002), 120–126.
15. Vermeer, S. E., van Dijk, E. J., Koudstaal, P. J., Oudkerk, M., Hofman, A., Clarke, R., Breteler, M. M.: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 51 (2002), 285–289.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Claus-Peter Siegers
Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Lübeck,
Ratzeburger Allee 160,
D-23538 Lübeck
E-Mail: siegers@medinf.mu-luebeck.de





Homocystein und B-Vitamine im Fokus neurodegenerativer Erkrankungen

Prof. Dr. Wolfgang Herrmann, Universitätsklinikum des Saarlandes

Was sind neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind eine Gruppe von sehr unterschiedlichen Erkrankungen mit verschiedenen Ätiologien und klinischen Merkmalen. Diese Erkrankungen teilen ein gemeinsames Merkmal, die Veränderung der Struktur neuronaler Proteine, die eine Schädigung von Nervenzellen oder Neuronen verursachen. Demenz, Alzheimer Erkrankung (AD), Morbus Parkinson oder Schlaganfall sind Beispiele für solche neurodegenerativen Erkrankungen, die bei älteren Menschen häufig auftreten. Milde kognitive Störung (MCI) ist ein bedeutendes gesundheitliches Problem älterer Menschen, die in etwa 50% der Fälle in Demenz mündet (*Wimo A 2003*). AD ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch genetische wie auch erworbene, sprich Umweltfaktoren verursacht sein kann. Das pathologische Schlüsselereignis bei AD ist die Anhäufung neurofibrillärer Geflechte, neuritischer Plaques und von unlöslichem Amyloid- β ($A\beta$) (*Seubert P 1992; Hardy J 2002*). Dieser Prozess beginnt 10 bis 20 Jahre vor der dem kognitiven Abfall (*Tanemura K 2001*). Änderungen des Hirnvolumens, der Intensität oder das Vorhandensein kleiner Infarkte sind frühe Zeichen von Demenz. Eine Assoziation zwischen der Homocystein-Konzentration (Hcy) im Blutplasma und qualitativen oder quantitativen Veränderungen in der Kernspintomografie (MRT) sind berichtet worden (*Sachdev PS 2005; Wright CB 2005*).

Dramatischer Anstieg Demenzerkrankungen – Risikofaktoren

Demenz ist eine altersassoziierte Erkrankung. Aufgrund der wachsenden Population älterer Menschen wird die Prävalenz von Demenzerkrankungen in den nächsten Jahrzehnten rasant ansteigen und endemische Ausmaße erreichen. Weltweit wird jährlich mit etwa 4.6 Millionen Neuerkrankungen an Demenz gerechnet (*Smith AD 2008*). Eine Prävention von Demenzerkrankung

1

Steigen die Homocystein-Werte, sinken die kognitiven Leistungen. Dies gilt vor allem bei Menschen über 60 Jahren. Daher empfiehlt sich gerade für diese Altersgruppe die tägliche und dauerhafte Einnahme von SynerVit.

wird zumindest teilweise möglich werden, wenn die wichtigsten nicht-genetischen Risikofaktoren für Demenzerkrankung identifiziert sind. Abgesehen vom Alter sind mehr als 20 nicht-genetische Risikofaktoren identifiziert worden. Jedoch nur wenige davon wurden in randomisierten Interventionsstudien bestätigt. Hyperhomocysteinämie (HHcy) und der Mangel an B-Vitaminen (Folat, Vitamin B12 und B6) sind etablierte Risikofaktor-Kandidaten für Alzheimer wie für vaskuläre Demenz. Viele Querschnitts- und prospektive Studien haben Assoziationen zwischen kognitivem Defizit oder Demenz und HHcy bzw. B-Vitaminmangel gefunden (*Smith AD 2008*).

Abfall kognitiver Leistung, Hirninfarkt und Homocystein

HHcy ist ein starker prognostischer Marker für einen zu erwartenden Abfall der kognitiven Leistung (*Refsum H 2006*). Da HHcy bei älteren Menschen häufig vorkommt sind MCIs in dieser Population ein großes gesundheitliches Problem (*Herrmann W 1999*). Die derzeitigen Studienergebnisse belegen, dass eine gesteigerte Aufnahme von B-Vitaminen protektiv für das zentrale Nervensystem sein kann. Diese Wirkung kann auf den Hcy-senkenden Effekt oder aber auf eine direkte Wirkung der Vitamine beruhen. Große randomisierte Studien mit Hcy-senkenden Vitaminen bei älteren Menschen sind erforderlich, um zu erfahren, ob ein signifikanter Anteil an MCI, aber eventuell auch an Demenzerkrankung verhinderbar ist.

HHcy ist sehr häufig bei Schlaganfall-Patienten anzutreffen (*Obeid R 2008*). Stummer Hirninfarkt und Hirnatrophie sind ebenfalls mit HHcy und niedrigem B-Vitaminstatus assoziiert (*Hogervorst E 2002, Polyak Z 2003*). Die Inzidenz von stummen Hirninfarkt steigt deutlich mit dem Alter und Studien an älteren Menschen mit solchen Läsionen haben, verglichen mit Gleichaltrigen ohne Hirninfarkt, höhere Hcy-Plasmakonzentrationen (*Matsui T 2001*). Aus den Daten der Rotterdam-Studie geht hervor, dass pro 1 $\mu\text{mol/L}$ Hcy-Anstieg das Schlaganfallrisiko um 6 bis 7% zunimmt (*Bots ML 1999*). In der "Physicians Health Study" war das Schlaganfallrisiko bei Personen mit Plasma-Hcy $>12,7 \mu\text{mol/L}$, verglichen mit Personen mit niedrigerem Hcy, moderat erhöht (1,4 fach) (*Verhoef P 1994*). Ähnliche Resultate wurden von der "Northern

2



Manhattan Study" berichtet, wo die adjustierte Hazard Ratio für den ischämischen Schlaganfall bei einem Plasma-Hcy von $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ gegenüber $< 10 \mu\text{mol/L}$ sich verdoppelte [2.01 (95% Vertrauensbereich, VB 1.00–4.05)] (Sacco RL 2004). Die "Third National Health and Nutrition Examination Survey" berichtete, dass Personen mit Hcy in der obersten Hcy-Quartile verglichen mit der untersten Quartile eine adjustierte Odds Ratio (OR) für Schlaganfall von 2,3 (95% VB 1.2–2.6) aufwiesen (Giles WH 2002). Ein anderer Bericht von der Rotterdam-Studie beschrieb eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen Plasma-Hcy und stummen Hirninfarkt oder periventriculären wie subkortikalen mittels MRT erfassten weißen Gehirnläsionen (white matter lesions) (Vermeer SE 2002). Diese Gehirnläsionen sind gewöhnlich intrakranielle Erkrankungen kleiner Gefäße, die kleine Areale ischämischer Demyelinierung verursachen. Eine Meta-Analyse von retro- wie prospektiven Studien fand, dass eine Absenkung des Plasma-Hcy um $3 \mu\text{mol/L}$ mit einer Verminderung des Schlaganfall-Risikos um 24% assoziiert wäre (Wald DS 2002).

B-Vitamine senken das Risiko für Schlaganfall und für Demenzerkrankungen

A) Schlaganfall

Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie belegen, dass ein Absenken des Hcy durch Folsäure und Vitamin B6 mit leichten Verbesserungen zerebrovaskulärer und zerebraler Indizes einhergeht (Vermeulen EG 2004). Ein Report der HOPE-2-Studie dokumentierte, dass tägliche Supplementierungen mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 über 5 Jahre das Schlaganfallrisiko um 25% vermindert hatten (Saposnik G 2007). Die Wirkung der supplementären Vitamine war bei Personen mit bestimmten Risikoprofilen oder Medikationen sogar noch größer. Eine signifikante Risikoreduktion wurde dabei erst nach den ersten drei Behandlungsjahren gefunden. Allerdings, Patienten unter Therapie mit Plättchen-Aggregationshemmern oder Cholesterinsenkern oder jene von Regionen bzw. Ländern mit Folsäurefortifikation von Grundnahrungsmitteln profitierten weniger von einer

3

Es gibt auch aus Sicht der Wissenschaft einen engen Zusammenhang zwischen Schlaganfall und zu hohen Homocystein-Werten. SynerVit ist daher das Mittel der Wahl, um der Gefahr eines Schlaganfalls vorzubeugen.

solchen Therapie. In einer kürzlichen Meta-Analyse von acht randomisierten Sekundärpräventionsstudien wurde untersucht, inwieweit B-Vitamin-Supplementation (Folsäure, Vitamin B6 und/oder B12) das Schlaganfallrisiko verändert (Wang X 2007). Diese Meta-Analyse mit 16.841 Patienten berichtete, dass durch Folsäuresupplementation das Gesamtrisiko für Schlaganfall um 18% gesenkt wurde (Wang X 2007). Allerdings war eine signifikante und stärkere Risikoreduktion nur zu beobachten, wenn die Behandlung länger als 3 Jahre dauerte, Risikoreduktion 29%, wenn Plasma-Hcy mehr als 20% gesenkt wurde, Risikoreduktion 23%, oder bei Patienten ohne Schlaganfall-Historie und aus Ländern ohne Folsäurefortifikation von Grundnahrungsmitteln, Risikoreduktion 25%. Die jüngst von Lee et al. (Lee M 2010) veröffentlichte Meta-Analyse zur Effizienz einer Hcy-senkenden Therapie zur Schlaganfall-Prävention hat 39.005 Patienten aus 13 randomisierten, kontrollierten Studien eingeschlossen, die Hcy-senkende Folsäuretherapie untersucht haben und wo Schlaganfall als einer der Studienendpunkte berichtet wurde. Insgesamt ließ sich ein positiver Trend für eine milde Schlaganfall-Prävention beobachten, ohne aber statistische Signifikanz zu erreichen [relatives Risiko (RR) 0.93; 95% VB 0.85–1.03; P 0.16]. Für Studien mit nicht-sekundärer Prävention war die Risikoreduktion mit 11% signifikant (RR 0.89; 95% VB 0.79–0.99; P 0.03). Mittels stratifizierter Analyse war ein größerer Nutzen in Studien zu beobachten, wo Folsäure in Kombination mit Vitamin B6 und B12 untersucht worden war, die Risikoreduktion war 17% (RR 0.83; 95% VB 0.71–0.97; P 0.02), und in Studien, die überproportional mehr Männer eingeschlossen hatten, das Risiko wurde um 16% reduziert (Männer : Frauen > 2 ; RR 0.84; 95% CI, 0.74–0.94; P 0.003). Die Autoren der Meta-Analyse schlussfolgern, dass Folsäure einen milden Effekt hinsichtlich Schlaganfall-Prävention besitzt und dass diese Wirkung besonders bei Kombination mit B6 und B12 und bei männlichen Patienten zu beobachten war.

Die Inzidenz von Schlaganfällen konnte seit der 1998 in den USA und Kanada eingeführten landesweiten Folsäurefortifikation von Getreideprodukten signifikant gesenkt werden (Yang Q 2006). Seitdem gibt es in den USA jährlich etwa

4



13.000 weniger Schlaganfalltote, was einer etwa 10%igen Senkung der Schlaganfallmortalität entspricht. Die Abnahme der Schlaganfallmortalität korreliert mit der Senkung des Hcy-Spiegels und wird daher als kausale Assoziation gewertet.

B) Kognitive Störungen und Demenz

HHcy ist auch ein etablierter Risikofaktor für Demenz (vaskuläre wie Alzheimer Demenz) und kognitive Störungen. Hcy fungiert einerseits als Marker eines B-Vitaminmangels und ist andererseits ein neurotoxisches Agens. In zahlreichen Studien ist untersucht worden, wie Hcy mit den Stoffwechselwegen interferiert, die die neurodegenerativen Prozesse beschleunigen und zur vermehrten Bildung von neurodegenerativen Schlüsselproteinen, wie Amyloid- β (A β) oder Phospho-Tau (P-tau), führen (Obeid R 2007). Es ist gezeigt worden, wie Hcy um den NMDA-Rezeptor konkurriert, wie es oxidativen Stress bewirkt oder das Redoxpotential stört. Dabei zählt die Hypomethylierung zu den Schlüsselmechanismen der Neurodegeneration (Obeid R 2008, Herrmann W 2007). Das Konzept, das klinische Outcome der Patienten durch Absenkung des Plasma-Hcy mit B-Vitaminen zu verbessern, erscheint daher attraktiv. Zahlreiche aber nicht alle Sekundärpräventionsstudien können eine Verbesserung der kognitiven Scores wie auch eine Abnahme von Schlaganfällen durch Senkung des Plasma-Hcy mit B-Vitaminen berichten. Es ist zu erwähnen, dass der Hauptfokus in der Prävention neurodegenerativer Prozesse liegt und daher ist das Bewahren eines niedrigen Hcy-Spiegels eine bedeutende Präventionsmaßnahme.

In prospektiven Untersuchungen über 6 bzw. 8 Jahre wurde an älteren Menschen gezeigt, dass jene mit einem Plasma-Hcy >14 bzw. >15 $\mu\text{mol/L}$ oder Plasma-Folat <9 $\mu\text{mol/L}$ signifikant häufiger an Demenz erkrankten. Diese Beobachtungen wurden kürzlich in einer weiteren prospektiven klinischen Studie bestätigt. Es wurde das Voranschreiten von AD durch Bestimmung der Abnahme der Größe des medialen Temporallappens des Hirns der Patienten MRT verfolgt und mit dem Ausgangsspiegel des Plasma-Hcy korreliert (Smith AD 2008). Patienten mit einem Plasma-Hcy >11 $\mu\text{mol/L}$

5

Zu hohe Homocystein-Werte gehen in der Regel auch mit einem Risikofaktor für Demenz (vaskuläre wie Alzheimer-Demenz) einher. Daher empfiehlt sich SynerVit insbesondere zur Vermeidung der Alzheimer-Krankheit.

zeigten verglichen mit jenen mit Hcy <11 $\mu\text{mol/L}$ über die Beobachtungszeit von 3 Jahren eine etwa 25% stärkere Abnahme der Dicke des Temporallappens. Die Befunde unterstreichen die Bedeutung des Hcy als Risikofaktor für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen.

In einer jüngst von Smith et al. (2010) publizierten randomisierten klinischen Studie wurden ältere Menschen mit milder kognitiver Einschränkung (MCI) über zwei Jahre mit B-Vitaminen behandelt. An der Studie nahmen 271 Personen teil, die älter als 70 Jahre waren und an MCI litten. 187 dieser Personen nahmen an einer kranialen MRT zu Beginn und Ende der Untersuchung teil. Primärer Endpunkt war die Veränderung des mittels MRT (1,5 Tesla) bestimmten Hirnvolumens. Die Teilnehmer wurden in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, 85 Probanden erhielten über zwei Jahre täglich 0,8 mg Folsäure, 0,5 mg Vitamin B12 und 20 mg Vitamin B6, während alle anderen Placebos bekamen. Da die B-Vitamine Kofaktoren oder Substrate von Enzymen sind, die Homocystein im Körper verstoffwechseln, wurde die Dosis so gewählt, dass in der Verumgruppe ein Rückgang des Plasma-Hcy um 30 Prozent zu erwarten war. Tatsächlich kam es unter der Behandlung mit den B-Vitaminen zu einer Verzögerung der Hirnatrophie. Das Hirnvolumen nahm nur um 0,76 Prozent pro Jahr ab, gegenüber einem Rückgang von 1,08 Prozent im Placebo-Arm. Das Voranschreiten der Hirnatrophie wurde somit durch die B-Vitamine signifikant verzögert. Im Vergleich zur Placebogruppe war die Atrophierate um 50% reduziert. Personen mit den höchsten Ausgangsspiegeln an Plasma-Hcy profitieren am meisten. Außerdem führten die Wissenschaftler kognitive Tests durch. Personen mit der geringsten Atrophierate konnten dabei die höchste Punktzahl erreichen.

Eine altersassoziierte Abnahme des Hirnvolumens lässt sich auch bei kognitiv gesunden Menschen nachweisen. Sie ist allerdings bei Patienten mit AD beschleunigt. Eine Mittelposition nehmen hier Menschen mit MCI ein. Etwa einer von sechs Menschen über 70 Jahren entwickelt eine MCI, die aber nur bei der Hälfte die erste Manifestation einer späteren Demenz ist. Plasma-Hcy ist mit dem Fortschreiten der Hirnatrophie im Alter assoziiert. Basierend auf

6



diesen Ergebnissen schließen die Autoren obiger Studie, dass das Voranschreiten einer Gehirnatrophie bei Senioren mit milden kognitiven Einschränkungen durch die Einnahme von B-Vitaminen verlangsamt werden kann. Vor dem Hintergrund, dass in den USA und in Europa rund 19 Millionen Personen von dieser Form der kognitiven Einschränkung betroffen sind, ist Smith der Ansicht, dass diese ersten Studienergebnisse vielversprechend sind. Dennoch besteht weiterhin großer Forschungsbedarf, ehe die Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung endgültig abgeklärt sind und ob diese Vitamine auch das Voranschreiten von Alzheimer verlangsamen oder gar verhindern können.

Literatur

Wimo A, Winblad B, Guero-Torres H, von SE: The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:63-7.

Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, Lee M, Dovey H, Davis D et al.: Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta peptide from biological fluids. *Nature* 1992;359:325-7.

Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-6.

Tanemura K, Akagi T, Murayama M, Kikuchi N, Murayama O, Hashikawa T et al.: Formation of filamentous tau aggregations in transgenic mice expressing V337M human tau. *Neurobiol Dis* 2001;8:1036-45.

Sachdev PS: Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1152-61.

Wright CB, Paik MC, Brown TR, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL, DeCarli C: Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005;36:1207-11.

Smith AD: The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29:S143-S172.

Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygard O, Vollset SE: The Hordaland Homocysteine Study: A community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006;136:1731S-40S.

Herrmann W, Quast S, Ullrich M, Schultze H, Bodis M, Geisel J: Hyperhomocysteinemia in high-aged subjects: relation of B vitamins, folic acid, renal function and the methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Atherosclerosis* 1999;144:91-101.

Obeid R: Evaluation of the Current Evidence on Hyperhomocysteinemia in Neurological Diseases. *European Neurological Review* 2008;3:2-6.

Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A, Budge M, Smith AD: Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59:787-93.

7

Eine Studie von Smith und seinem Team konnte beweisen, dass die regelmäßige Gabe der in SynerVit enthaltenen B-Vitamine ab dem 70. Lebensjahr den altersbedingten Abbau der Gehirnschicht um 60 Prozent senken kann.

Polyak Z, Stern F, Berner YN, Sela BA, Gomori JM, Isayev M et al.: Hyperhomocysteinemia and vitamin score: correlations with silent brain ischemic lesions and brain atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:39-45.

Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S et al.: Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-9.

Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC et al.: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.

Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-30.

Sacco RL, Anand K, Lee HS, Boden-Albala B, Stabler S, Allen R, Paik MC: Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2004;35:2263-9.

Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ: Total homocyst(e)ine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998;29:2473-7.

Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-9.

Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

Vermeulen EG, Stehouwer CD, Valk J, van der KM, van den BM, Twisk JW et al.: Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B on cerebrovascular atherosclerosis and white matter abnormalities as determined by MRA and MRI: a placebo-controlled, randomized trial. *Eur J Clin Invest* 2004;34:256-61.

Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E: Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. Additional Findings From the HOPE 2 Trial. *Stroke* 2009. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.

Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.

Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL: Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1205-12.

Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-43.

Obeid R, Kasoha M, Knapp JP, Kostopoulos P, Becker G, Fassbender K, Herrmann W: Folate and methylation status in relation to phosphorylated tau protein(181P) and beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 2007;53(6):1129-36.

Herrmann W, Herrmann M, Obeid R: Hyperhomocysteinemia: a critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab* 2007;8(1):17-31.

Smith D, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H: Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Public Library of Science One* 2010; 9(5): e12244.

8



Gebrauchsanweisung

Zur diätetischen
Behandlung eines erhöhten
Homocysteinspiegels

SYNERVIT

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke
(ergänzende bilanzierte Diät).

Weichgelatinekapseln mit Vitamin B-Komplex und Folsäure.

SynerVit ist eine ergänzende bilanzierte Diät zur Behandlung eines erhöhten Homocysteinspiegels. Es ist bekannt, dass die Vitamine B₆ und B₁₂ im Zusammenspiel mit Folsäure zur Senkung des Homocysteinspiegels beitragen. Der Homocysteinspiegel ist ein wichtiger Indikator für das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. SynerVit hat sich gerade in dieser zum Patent angemeldeten Zusammensetzung der Zutaten Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure als wirksam erwiesen.

Zutaten: Sojaöl raffiniert, Gelatine vom Rind, Vitamin B₆ als Pyridoxinhydrochlorid (15,6 %), Sojaöl teilhydriert, Feuchthaltemittel Glycerin, Trennmittel Siliciumdioxid, Emulgator Sojalecithine, Farbstoff Zuckercoleur E150c, Folsäure (0,14 %), Vitamin B₁₂ als Cyanocobalamin (0,14 %).

Durchschnittlicher Nährwert	in 100 g	pro Kapsel	% des empfohlenen Tagesbedarfes*
Brennwert	2172 kJ/526 kcal	9,34 kJ/2,26 kcal	
Protein	22,46 g	96,57 mg	
Kohlenhydrat	10,80 g	46,44 mg	
Fett	45,52 g	195,69 mg	
Vitamin B ₆	4600 mg	20 mg	1.430 %
Folsäure	57 mg	250 µg	125 %
Vitamin B ₁₂	57 mg	250 µg	10.000 %

* Nach Referenzwerten der Nährwertkennzeichnungsverordnung

Glutenfrei

Verzehrempfehlung: 1 Kapsel täglich mit einer Mahlzeit verzehren

Wichtige Hinweise:

Ergänzende bilanzierte Diät zur Verwendung unter ärztlicher Aufsicht, gegebenenfalls auch mit Unterstützung von Heilpraktikern oder Ernährungsberatern. Insbesondere wenn Sie Arzneimittel zu sich nehmen, sollten Sie Ihren Arzt befragen.

In sehr seltenen Fällen kann es unter der bilanzierten Diät mit SynerVit zu Neuropathien, insbesondere Kribbel- oder Taubheitsgefühlen an Armen und Beinen kommen. Nach Unterbrechung der Diät verschwindet diese Empfindungsstörung rasch. Dennoch sollte sofort der die Diät überwachende Arzt informiert werden und die Einnahme von SynerVit sicherheitshalber unterbrochen werden.

Der Gehalt an den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure übersteigt die empfohlenen Höchstwerte, da dies für den ernährungsmedizinischen Zweck von SynerVit notwendig ist.

Außerhalb der Reichweite von kleinen Kindern aufbewahren.

30 Weichgelatinekapseln = 13 g 232,6 Kapseln = 100 g
90 Weichgelatinekapseln = 39 g

Packung bitte kühl und trocken aufbewahren.

geschützt durch Patent:

DE 102 06 159.9



SynerVit Ltd.
Caxton House
Old Station Road, Loughton
GB IG10 4NX

Comp.-Reg.-Nr. 05591874

Stand der Information: August 2019

Überreicht durch

Vertrieb in Deutschland

Nowak GmbH

Hutmacherring 3

23556 Lübeck

Tel. 0451/89 45 25

Fax. 0451/89 47 54

E-Mail: shop@hn-nowak-gmbh.de

 SYNERVIT ist ein Produkt der

SynerVit LTD



Synervit Ltd.

Caxton House

Old Station Road, Loughton

GB IG10 4NX