

Journal für **Kardiologie**

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**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**

O. Stanger, W. Herrmann,
K. Pietrzik, B. Fowler, J. Geisel,
J. Dierkes, M. Weger
für die D.A.CH.-Liga Homocystein e.V.

J Kardiol 2003; 10 (5): 190–9

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationalen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen

O. Stanger¹, W. Herrmann², K. Pietrzik³, B. Fowler⁴, J. Geisel², J. Dierkes⁵, M. Weger⁶ für die D.A.CH.-Liga Homocystein e.V.*

Kurzfassung: 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. Nachdem die konventionellen Risikofaktoren einen Teil der Fälle nicht erklären können, wird dem „neuen“ Risikofaktor Homocystein großes Interesse entgegengebracht.

Homocystein ist ein schwefelhaltiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin. Defizite der Vitamine Folsäure, Vitamin B₁₂ und B₆ sowie eingeschränkte Enzymaktivitäten führen durch Abbauehemmung zur intrazellulären Konzentrationserhöhung von Homocystein. Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien finden übereinstimmend eine unabhängige Beziehung zwischen bereits leicht erhöhtem Homocystein und kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität. Eine Risikohöherung ist ab einem Homocysteinwert von etwa 10 µmol/l in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert darstellbar. Die Hyperhomo-

cysteinämie als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird für etwa 10 % des Gesamtrisikos verantwortlich gemacht. Erhöhte Konzentrationen (moderate Hyperhomocysteinämie, > 12 µmol/l) gelten als zelltoxisch und 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. 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 homocysteinvermittelte oxidative Streßbelastungen zugrunde. Zahlreiche Wirkstoffe, Medikamente, Erkrankungen und Lebensstilfaktoren beeinflussen den Homocysteinstoffwechsel, 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/d ist auch bei ausgewogener Ernährung

schwierig und besonders für Risikogruppen häufig nicht realisierbar. Aufgrund der bereits vorliegenden Erkenntnisse werden zunehmend die Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocystein-Konzentrationen bei Hochrisikogruppen und besonders von Patienten mit manifesten Gefäßerkrankungen gefordert. In beiden Fällen sollte zunächst eine Homocysteinbestimmung durchgeführt werden (Ausgangswert). Außer bei Manifestationen richtet sich das weitere Vorgehen nach dem Befund. In Übereinstimmung mit anderen Arbeits- und Konsensusgruppen ist als Therapieziel ein Homocysteinspiegel < 10 µmol/l anzustreben. Durch Senkung erhöhter Homocysteinspiegel könnten, basierend auf verschiedenen Berechnungsgrundlagen, theoretisch bis zu 25 % der kardiovaskulären Ereignisse vermieden werden.

Aufgrund der billigen, potentiell effektiven und nebenwirkungsfreien Therapiemöglichkeit besteht ein außerordentlich günstiger Kosten-Nutzen-Quotient. Vor einer möglichen Empfehlung für die generelle Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocysteinwerte bei Gesunden müssen die Ergebnisse derzeit laufender kontrolliert-randomisierter Interventionsstudien bekannt sein.

■ Einleitung

In Europa sterben jährlich etwa 4 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. deren Komplikationen (KHK, PAVK, Myokardinfarkt, zerebraler Insult, venöse Thrombosen). Im Jahre 2001 waren das alleine in den D.A.CH.-Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz) 443.498 Personen (www.statistik.at, www.destatis.de, www.statistik.admin.ch), entsprechend etwa 46 % aller Todesfälle [1, 2]. Volkswirtschaft und Gesundheitswesen werden zusätzlich durch gewaltige Kosten für Arbeitsausfälle, Folgeerkrankungen und -behandlungen belastet, besonders unter dem Aspekt einer raschen Zunahme älterer Bevölkerungsschichten [2–5]. Nach dem heutigen Verständnis ist die Atherosklerose eine in Schüben verlaufende, chronische Erkrankung [6]. Sie ist häufig bereits im jugendlichen Alter nachzuweisen und daher einer frühzeitigen, effizienten Prophylaxe zugänglich [7, 8]. Zunehmend wird daher die

Identifizierung von Risikofaktoren ab dem 20. Lebensjahr gefordert, mit dem 40. Lebensjahr sollte das absolute individuelle Risiko bekannt sein [9, 10].

Die Hyperhomocysteinämie als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird für etwa 10 % des Gesamtrisikos verantwortlich gemacht [11, 12]. Durch Senkung erhöhter Homocysteinspiegel könnten, basierend auf unterschiedlichen Berechnungsgrundlagen, bis zu 25 % der kardiovaskulären Ereignisse vermieden werden [13–15]. Aufgrund der bereits vorliegenden Erkenntnisse wird zunehmend die Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocystein-Konzentrationen bei Hochrisikogruppen gefordert [5, 7, 12, 16–19]. Vor einer möglichen Empfehlung für die generelle Bestimmung und Behandlung erhöhter Homocysteinwerte bei Gesunden müssen erst die Ergebnisse derzeit laufender kontrolliert-randomisierter Interventionsstudien bekannt sein [20]. Neben der Bedeutung als eigenständiger Risikofaktor mit zusätzlichem Prognosewert ist Homocystein ein sensitiver diagnostischer Parameter für Folat, Vitamin B₁₂- und Vitamin B₆-Mangelzustände [21–23]. Zudem eignet sich die Homocysteinbestimmung für die Dokumentation des Therapieerfolges nach Vitaminsupplementation.

Es ist die Absicht dieses Konsensuspapiers, eine Hilfestellung im Umgang mit dem Risikofaktor Homocystein hinsichtlich der diagnostischen und klinischen Wertigkeit für atherothrombotische Erkrankungen und therapeutische Maßnahmen zu geben.

Aus der ¹Landesklinik für Herzchirurgie, Landeskliniken Salzburg, dem ²Zentrallabor, Gebäude 40, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg, dem ³Institut für Ernährungswissenschaft, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, dem ⁴Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), dem ⁵Institut für Klinische Chemie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, und dem ⁶Universitäts-Augenlinik, LKH Graz, für die *D.A.CH.-LIGA Homocystein e.V. (www.DACH-Liga-homocystein.org)

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Olaf Stanger, A.ö. Landeskrankenhaus Salzburg, Abteilung Herzchirurgie, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: o.stanger@lks.at.

Abstract: D.A.CH.-Liga Homocystein (German, Austrian, and Swiss Homocysteine Society) Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid, and B Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. About half of all deaths are due to cardiovascular disease and its complications. The economic burden on society and the healthcare system from cardiovascular disability, complications, and treatments is huge and getting huger in the rapidly aging populations of developed countries. As conventional risk factors fail to account for part of the cases, homocysteine, a "new" risk factor, is being viewed with mounting interest.

Homocysteine is a sulfur-containing intermediate product in the normal metabolism of methionine, an essential amino acid. Folic acid, vitamin B₁₂, and vitamin B₆ deficiency and reduced enzyme activities inhibit the breakdown of homocysteine, thus increasing the intracellular homocysteine concentration. Numerous retrospective and prospective studies have consistently found an independent relationship between mild hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease or all-cause mortality. Starting at a plasma homocysteine concentration of approximately 10 mmol/

L, the risk increase follows a linear dose-response relationship with no specific threshold level. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for cardiovascular disease is thought to be responsible for about 10 percent of total risk. Elevated plasma homocysteine levels (>12 mmol/L; moderate hyperhomocysteinemia) are considered cytotoxic and are found in 5 to 10 percent of the general population and in up to 40 percent of patients with vascular disease. Additional risk factors (smoking, arterial hypertension, diabetes, and hyperlipidemia) may additively or, by interacting with homocysteine, synergistically (and hence overproportionally) increase overall risk.

Hyperhomocysteinemia is associated with alterations in vascular morphology, loss of endothelial antithrombotic function, and induction of a procoagulant environment. Most known forms of damage or injury are due to homocysteine-mediated oxidative stresses. Especially when acting as direct or indirect antagonists of cofactors and enzyme activities, numerous agents, drugs, diseases, and life style factors have an impact on homocysteine metabolism. Folic acid deficiency is considered the most common cause of hyperhomocysteinemia. An adequate intake of at least 400 mg of folate per day is difficult to maintain even

with a balanced diet, and high-risk groups often find it impossible to meet these folate requirements. Based on the available evidence, there is an increasing call for the diagnosis and treatment of elevated homocysteine levels in high-risk individuals in general and patients with manifest vascular disease in particular. Subjects of both populations should first have a baseline homocysteine assay. Except where manifestations are already present, intervention, if any, should be guided by the severity of hyperhomocysteinemia. Consistent with other working parties and consensus groups, we recommend a target plasma homocysteine level of <10 mmol/L. Based on various calculation models, reduction of elevated plasma homocysteine concentrations may theoretically prevent up to 25 percent of cardiovascular events.

Supplementation is inexpensive, potentially effective, and devoid of adverse effects and, therefore, has an exceptionally favorable benefit/risk ratio. The results of ongoing randomized controlled intervention trials must be available before screening for and treatment of hyperhomocysteinemia can be recommended for the apparently healthy general population. **J Kardiol 2003; 10 (5): 190–9.**

■ Metabolismus und Pathobiochemie

Homocystein ist ein schwefelhaltiges Intermediärprodukt im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin (Abb. 1). „Aktiviertes“ S-Adenosyl-Methionin (SAM) ist der wichtigste Methylgruppendonator bei zahlreichen biologischen Reaktionen (DNA, Proteine, Neurotransmitter, Hormone, Phospholipide) [24]. Durch Aufnahme einer Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat (5-Methyl-THF) wird Homocystein zu Methionin remethyliert. Diese Reaktion wird von dem Enzym Methionin-Synthase katalysiert, das Vitamin B₁₂ als Kofaktor benötigt. Alternativ kann Homocystein durch Kondensation mit Serin über Cystathionin irreversibel zu Cystein und Glutathion abgebaut werden (Transsulfurierung). Die Aktivitäten der beiden daran beteiligten Enzyme Cystathionin-β-Synthase (CBS) und γ-Cystathionase sind von Vitamin B₆ als Kofaktor abhängig.

Zusätzlich zu ihren Funktionen als Kofaktoren für die am Stoffwechsel von Homocystein beteiligten Enzyme, haben die Vitamine B₁₂, B₆ und Folsäure wichtige und unabhängige Eigenschaften [25–28]. Mängel an Folsäure- und Vitamin B₆ sind eigenständige Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Folatmangel führt neben Homocysteinerhöhung auch zu Hypomethylierung, DNA-Schäden (Chromosomenstrangbrüche) oder gestörter Zellproliferation mit erhöhtem Risiko für Malignome [29, 30]. Wegen der Kofaktorfunktion für die Methionin-Synthase und der Verknüpfung mit dem Folatmetabolismus kann ein Mangel an Vitamin B₁₂ trotz ausreichender Folatversorgung zu einer verminderten Remethylierung wie auch Hypomethylierung führen [31]. Dadurch wird Homocystein erhöht und Folat, trotz (scheinbar) ausreichender Folsäurewerte im Plasma, funktionell defizitär („Folatfalle“).

Defizite der genannten Vitamine und eingeschränkte Enzymaktivitäten führen durch Abbauehemmung zur intrazellulären Konzentrationserhöhung von Homocystein [32–34]. Wegen seiner Zelltoxizität wird Homocystein dann zunehmend aus der Zelle exportiert und ist im Plasma nachweisbar.

Im Plasma (Serum) liegt Homocystein zu unterschiedlichen Anteilen in verschiedenen Formen vor. Weniger als 2 % existieren in der freien, reduzierten Form, der Hauptteil liegt oxidiert an Albumin gebunden oder als Disulfid vor [35]. Im Harn gesunder Probanden lassen sich nur geringe Mengen Homocystein messen. Der Begriff „Homocystinurie“ sollte daher ausschließlich für die angeborenen Stoffwechselstörungen mit extrem erhöhten Homocysteinspiegeln im Plasma und der hohen Ausscheidung von Homocystin mit dem Urin verwendet werden.

■ Homocystein als Risikofaktor

Zahlreiche retrospektive und prospektive Studien finden übereinstimmend eine unabhängige Beziehung zwischen bereits leicht erhöhtem Homocystein (nüchtern und nach oraler Methioninbelastung [oMBT]) und kardiovaskulären Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität [11, 14, 16, 32, 36–38].

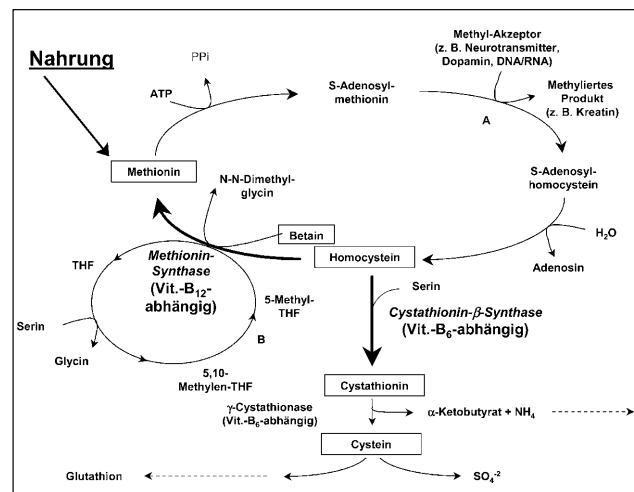


Abbildung 1: Stoffwechsel von Homocystein (THF = Tetrahydrofolat, A = Methyltransferase, B = 5,10-Methylen-THF-Reduktase)

Eine assoziierte Risikoerhöhung ist ab einem Homocysteinwert von etwa 10 µmol/l in einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung und ohne Schwellenwert darstellbar [11, 19, 22, 30, 39, 40]. Die Kriterien für eine kausale Assoziation [41] zwischen kardiovaskulären Ereignissen und erhöhten Homocysteinkonzentrationen gelten weitestgehend als erfüllt [11, 15]. Die Wertigkeit von Homocystein als Risikofaktor ent-

spricht etwa der des Rauchens oder der Hyperlipidämie [11, 12], das relative Risiko beträgt mindestens 1,3–1,7 für eine Homocysteinerhöhung um 5 µmol/l [14, 32] und ist bei schon bestehender Gefäßerkrankung noch zusätzlich erhöht. Metaanalysen errechnen für Homocystein mindestens 10 % des Gesamtrisikos für atherothrombotische Gefäßerkrankungen [12, 13, 15].

Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren kann sich das Gesamtrisiko additiv oder durch Interaktion von Homocystein mit anderen Faktoren (Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes und Hyperlipidämie) synergistisch und überproportional erhöhen [12, 32, 42–44]. Metaanalytischen Berechnungen zufolge ließe sich durch eine Homocysteinsenkung um 3 bis 5 µmol/l die Inzidenz von venösen Thrombosen, zerebralen Insulten und der KHK-Mortalität um bis zu 25 % reduzieren [14, 15].

Tabelle 1: Ursachen für Homocysteinveränderungen

Ursache	Hcy	Mechanismus
<i>Medikamente</i>		
Theophyllin	↑	Vitamin-B ₆ -Antagonist, hemmt Pyridoxal-Kinase
Lachgas (N ₂ O)	↑	Cobaltoxidation, Cobalamin und MS-Inaktivierung
<i>Lipidsenker</i>		
Fibrate	↑	PPARα-Aktivierung? Nierenfunktion?
Niacin	↑	Vitamin-B ₆ -Antagonist, hemmt Pyridoxal-Kinase
Cholestipol/ Colestyramin	↑	Folsäure- und Cobalamin-Resorptionsstörung
<i>Antifolate</i>		
Methotrexat	↑	Hemmt Dihydrofolat-Reduktase, Folsäureantagonist
Trimethoprim	↑	Hemmt Dihydrofolat-Reduktase
<i>Hormone</i>		
Postmenopausaler Hormonersatz	↓	Östrogeneffekt
Orale Kontrazeptiva	↑ (?)	Folsäureinterferenz? (Relevanz derzeit unklar)
Antiepileptika	↑	Folsäure-Antagonismus, Enzymmodulation
Metformin	↑	Vitamin-B ₁₂ -Absorptionshemmung, Ca ²⁺ -Bindung
Omeprazol	↑	Vitamin-B ₁₂ Absorptionsstörung
Mesna	↓	Disulfidaustausch
L-DOPA	↑	L-Dopa ist Substrat für SAM-abh. Methylierung
D-Penicillamin	↓	Disulfidaustausch
N-Acetylcystein	↓	Disulfidaustausch
<i>Antiöstrogene</i>		
Tamoxifen	↓	Partieller Östrogenantagonist, Enzyminduktion?
Raloxifen	↓	Enzyminduktion?
Aminoglutethimid	↑	Enzyminduktion?
Cyclosporin A	↑	Nierenfunktion?
Sulfasalazin	↑	Hemmt Dihydrofolat-Reduktase und Folatabsorption
Isoniazid	↑	Vitamin-B ₆ -Antagonist durch Komplexbildung
<i>Proliferative Erkrankungen</i>		
Psoriasis	↑	Zellproliferation
ALL (akut lymph. Leukämie)	↑	Zellproliferation
RA (rheumat. Arthritis)	↑	Zellproliferation
<i>Schilddrüse</i>		
Hypothyreose	↑	Enzyminduktion
Hyperthyreose	↓	Enzyminduktion
<i>Nierenfunktionsstörung</i>	↑↑	Gestörte Remethylierung
<i>Rauchen</i>	↑	Interferenz mit Vitamin B ₆ , B ₁₂ und Folat, Redox
<i>Kaffee</i>	↑	Vitamin B ₆ - Antagonist (Coffein), Methylgruppenbedarf ↑
<i>Alkohol</i>	↑	Interferenz mit Vitamin B ₆ , B ₁₂ und Folat, Enzymhemmung

■ Ursachen für Homocysteinerhöhungen

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Die Homocysteinkonzentration nimmt generell mit dem Alter zu, Männer haben im jüngeren Alter normalerweise höhere Werte als Frauen. Bei den ca. 40jährigen beträgt die Geschlechtsdifferenz etwa 2 µmol/l, sie kann mit dem Östrogeneffekt bei Frauen erklärt werden und nimmt in der Menopause rasch ab. Die altersabhängige Homocysteinerhöhung läßt sich zumindest teilweise durch die physiologische Abnahme der Nierenfunktion erklären. Die Zunahme von Homocystein verläuft bis zum 60.–65. Lebensjahr weitgehend linear, danach deutlich schneller, im Durchschnitt um etwa 10 % bzw. 1 µmol/l pro Dekade [16, 32].

Genetische Einflüsse

Das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) reduziert irreversibel 5,10-Methylen-THF zu 5-Methyl-THF. In den D.A.CH.-Ländern sind ca. 5–15 % der Bevölkerung homozygote Träger einer thermolabilen Variante mit Punktmutation im Nukleotid an Position 677 (MTHFR 677C→T) [45]. Die Enzymaktivität ist bei den Betroffenen um ca. 70 % reduziert. Träger der Mutation reagieren daher besonders sensitiv auf einen Mangel an Folat mit einer Homocysteinerhöhung um ca. 25 % (entsprechend ca. 2,6 µmol/l) [33]. Neuere Metaanalysen unter Einschluß ausreichend großer Fallzahlen finden für den homozygoten Genotyp eine assoziierte Risikoerhöhung von 16–23 %, die mit der Homocysteinerhöhung bzw. dem Folatmangel zu erklären ist [15, 46–48]. Mutationen im Gen der Cystathionin-β-Synthase finden sich bei ca. 1 % der Bevölkerung in heterozygoter Form. Träger dieser Mutation haben höhere Homocysteinwerte nach oMBT und ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Gefäßerkrankungen [19]. Andere Mutationen mit möglicher Wirksamkeit im Homocysteinmetabolismus (Methionin-Synthase [49], Methionin-Synthase-Reduktase [50] u. a.) sind sehr selten und deren klinische Relevanz ist bislang kaum erforscht.

Vitaminmangel

Vitaminunterversorgung ist mit Abstand die häufigste Ursache einer Hyperhomocysteinämie. Eine Unterversorgung

kann sich aus mangelnder Zufuhr, verminderter Aufnahme im Magen-Darm-Trakt, vermehrtem Verbrauch und durch Wechselwirkungen ergeben. Menschen mit einseitigen Ernährungsgewohnheiten (Vegetarier), ältere Menschen, Schwangere, Patienten mit Nierenerkrankungen, Malabsorption (entzündlichen Darmerkrankungen) und Tumorpatienten zählen zu den Risikogruppen für Vitamindefizite mit klinischer Relevanz. Weiters können Alkoholabusus und die Einnahme bestimmter Medikamente (s. Tab. 1) zu einem Vitaminmangel führen. Folatmangel ist der häufigste Vitaminmangel in Europa, begünstigt durch einen Mangel an frischem Obst und Gemüse. Gute Nahrungsquellen für Folate sind beispielsweise grüne Gemüse, Getreideprodukte, Obst, Hefe und Leber (mit Einschränkung). Bis zu 90 % der Folate können aber bei der Verarbeitung von Getreideprodukten und anderen Lebensmitteln verlorengehen [51]. Weitere Verluste von Folat entstehen durch dessen Hitze-, Lagerungs- und Lichtempfindlichkeit. Die Empfehlungen mehrerer Fachgesellschaften zur Aufnahme von fünf Portionen Obst und Gemüse pro Tag (600–700 g) sind kaum realisierbar. Bei einer mittleren täglichen Zufuhr von ca. 400 µg Folatäquivalenten würden alle folatabhängigen Stoffwechselfparameter (z. B. Homocystein) optimiert sein. Die tägliche Folataufnahme mit der Nahrung liegt jedoch gegenwärtig in den D.A.CH.-Ländern durchschnittlich deutlich unter 300 µg (197–235 µg für Männer bzw. bei 168–214 µg für Frauen) [52], so daß ein großer Teil der Normalbevölkerung die erforderliche Menge nicht über die natürliche Ernährung erreicht [53].

Vitamin B₁₂ wird in der Regel in bedarfsüberschreitenden Mengen aufgenommen. Dennoch können sich für Risikogruppen Probleme ergeben. Der Vitamin B₁₂-Mangel des älteren Menschen ist häufig Ausdruck einer unzureichenden Resorption durch altersbedingte Verminderung der Magensäuresekretion bzw. einer geringen pH-Erhöhung oder eines Mangels an Intrinsic-Faktor und kann 30–40 % der älteren Menschen betreffen [34, 54]. Vitamin B₁₂ kann nur von Bakterien synthetisiert werden, weshalb nur tierische Nahrungsmittel (Fisch, Fleisch, Eier und Milchprodukte) gute Nahrungsquellen sind [55]. Anders als Folat ist Kobalamin ein verhältnismäßig stabiles Vitamin und wird durch die Nahrungsmittelzubereitung kaum zerstört.

Vitamin B₆ kommt besonders in Fleisch, Milch- und Vollkornprodukten, Kartoffeln, Obst und Gemüse vor [56]. Repräsentative Erhebungen zur Vitamin-B₆-Aufnahme liegen aus den D.A.CH.-Ländern nicht vor. Aus den Daten der „Framingham Heart Study“ geht eine signifikante Homocysteinerhöhung für Vitamin-B₆-Aufnahmen von weniger als ca. 1,4 mg/d hervor [34]. Anders als bei Folsäure gehen durch Lagerung und Kochen wegen der besseren Stabilität maximal 10–50 % des Vitamins verloren [56].

Andere Ursachen für Homocysteinveränderungen

Zahlreiche Wirkstoffe, Medikamente, Erkrankungen und Lebensstilfaktoren beeinflussen den

Homocysteinstoffwechsel, zumeist als direkte oder indirekte Antagonisten von Kofaktoren und Enzymaktivitäten, aber auch durch Disulfidaustauschreaktionen, Resorptionsstörungen und Enzyminduktion [32, 57]. Die wichtigsten der daraus resultierenden, klinisch relevanten Veränderungen können daher für die Befundinterpretation von Bedeutung sein. Gleichzeitig kann Homocystein auch zur Effizienzbeurteilung einiger Therapeutika herangezogen werden (Tab. 1).

Mechanismen der homocysteinvermittelten Gefäßschädigung (Atherothrombose)

Der Homocysteinmetabolismus in kardiovaskulären Zellen ist ausschließlich auf die folat- und Vitamin-B₁₂-abhängige Remethylierung angewiesen, da in Endothelzellen menschlicher Gefäße bislang keine Transsulfurierung nachgewiesen worden ist [58]. Aufgrund des fehlenden irreversiblen Abbaus von Homocystein zu Cystein kann die Homocysteinsynthese den Zellexport rasch übersteigen und eine spezifische Zellschädigung bis hin zum Zelluntergang verursachen. Das kardiovaskuläre System ist daher, mehr als andere Organe, für Homocysteinerhöhungen besonders empfindlich [58]. Diese können die Gefäßmorphologie verändern, die Inflammation stimulieren, das Endothel und die Gerinnungskaskade aktivieren sowie die Fibrinolyse hemmen. Insgesamt kommt es bei Hyperhomocysteinämie zum Verlust der antithrombotischen Endothelfunktion und zur Induktion eines prokoagulatorischen Milieus [32, 59]. Den

Tabelle 2: Atherogene Homocysteinwirkungen (Auswahl)

Gefäßarchitektur		Oxidativer Streß	↑
Endothelschäden	↑	Produktion von Peroxynitrit, H ₂ O ₂ u. a.)	↑
VSMC-Proliferation	↑	Antioxidative Enzyme (SOD, GPx)	↑
Kollagensynthese, Mediafibrose	↑	Lipidperoxidation	↑
Konstruktives Remodelling	↑	Chemotaxis, Leukozytenadhäsion	↑
Schaumzellbildung	↑	Leukozytenadhäsion	↑
Proliferativ-fibröse Plaques	↑	sICAM-1, VCAM-1	↑
Zellstrukturen	↑	Chemotaxis (IL-8, MCP-1), vWF	↑
Mitochondrienschäden	↑	Gerinnungsaktivierung	↑
ER-Streß	↑	Tissue factor	↑
Metalloproteinasen	↑	Inaktivierung von Protein C	↑
Elastolyse	↑	Thrombin (Thrombin-Antithrombin-Komplex)	↑
HSP-70-Expression	↓	D-Dimer	↑
Endotheldysfunktion	↑	Fibrinolyse	↓
NO-System	↑↓	Heparin-Sulfat	↓
NO-Bioverfügbarkeit	↓	Annexin II	↓
ADMA	↑	Thrombomodulin	↓
Transkriptionsfaktoren		PAI-1, t-PA Antigen	↑
Aktivierung von NF-κB, SREBP, PKC	↑	Prothrombinfragment F1+2	↑
Genexpression	↑↓	Inaktivierung des Faktors Va	↓
HMG-CoA-Reduktase	↑	Thrombozytenaggregation	↑
Lipid-Biosynthese	↑	Fibronectin (Funktion)	↓
Inaktivierung von PPARα und γ	↑	COX, Produktion von TXA ₂ und TXB ₂	↑

VSMC = vascular smooth muscle cell, ER = endoplasmatisches Retikulum, HSP = heat shock protein, NO = nitric oxide, ADMA = asymmetrisches Dimethylarginin, SREBP = sterol regulatory element binding protein, PKC = Protein-Kinase C, PPAR = peroxisome proliferator activated receptor, H₂O₂ = Wasserstoffperoxid, SOD = Superoxid-Dismutase, GPx = Glutathion-Peroxidase, sICAM = soluble intercellular adhesion molecule, VCAM = vascular cell adhesion molecule, IL = Interleukin, MCP = monozytenchemotaktisches Protein, vWF = von Willebrand-Faktor, PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, t-PA = tissue plasminogen activator, COX = Cyclooxygenase, TXA₂ = Thromboxan A₂

meisten der bekannten Schädigungen (Tab. 2) liegen homocysteinvermittelte oxidative Streßbelastungen zugrunde. Hierzu gehören besonders Veränderungen des intrazellulären Redoxpotentials, Beeinträchtigungen des NO-Systems und Aktivierung von Transkriptionsfaktoren mit Stimulation von Genexpressionen. Zahlreiche Mechanismen wurden durch *In-vivo*-Untersuchungen und Versuche mit diätetisch induziertem Folatmangel und physiologischer Homocysteinerhöhung abgesichert.

■ Methoden und Probenumgang

Methodik

Für die Homocysteinbestimmung stehen heute unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Weit verbreitet sind Verfahren basierend auf der „High-pressure liquid chromatography [HPLC]“ und immunologische Methoden. Beide Methoden liefern in Kollektiven weitgehend übereinstimmende Ergebnisse, können jedoch im individuellen Fall deutliche Differenzen aufweisen. Normalerweise wird im Plasma nach einem Reduktionsschritt das Gesamthomocystein („total homocysteine [tHcy]“) als Summe von gebundenem und freiem Homocystein gemessen. Quantitative Verschiebungen der Fraktionen fließen daher in das Meßergebnis nicht ein.

Qualitätskontrolle

Trotz ausreichender Übereinstimmung in der Differenzierung zwischen Normo- und Hyperhomocysteinämie sind die Meßabweichungen zwischen den Methoden noch unbefriedigend [60]. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit zwischen den Labors und der Erhöhung der Qualität der Meßergebnisse ist die Entwicklung einer internationalen Standardisierung (Plasmastandard) zu fordern. Die Teilnahme an Ringversuchen zur externen Qualitätssicherung ist deshalb sinnvoll (z. B. am ERNDIM-Schema – www.erndimqa.nl).

Präanalytik

Für die Plasma-Homocystein-Bestimmung sollte Nüchternblut verwendet werden. Die Blutentnahme erfolgt in EDTA-

Röhrchen. Nach der Entnahme ist das Blut rasch zu zentrifugieren und das Plasma abzutrennen. Wenn nicht sofort zentrifugiert werden kann, ist das Blut bis maximal eine Stunde nach Abnahme auf Eis zu lagern. Ohne rasches Zentrifugieren und Trennung von den Blutzellen erfolgt in Temperatur- und Zeitabhängigkeit eine rasche Zunahme des Homocysteins (bis zu 10 % pro Stunde) mit falsch erhöhten Meßergebnissen [61]. Nach dem Zentrifugieren ist Homocystein im Plasma stabil (24 Stunden bei Raumtemperatur, bis zu einer Woche im Kühlschrank [4 °C] oder für Monate bei –20 °C).

Die Verwendung von Serum ist zu vermeiden, da Blut zur Serumgewinnung erst nach vollständiger Koagulation zentrifugiert werden kann. Andere als mit EDTA versetzte Abnahmeröhrchen werden verschiedentlich eingesetzt, um den Zeitpunkt bis zum Zentrifugieren zu verlängern. Die Vergleichbarkeit der Werte mit dem hier aufgeführten Vorgehen ist jedoch nur eingeschränkt möglich, so daß an dem Prinzip der sofortigen Abtrennung durch Zentrifugieren oder der kurzfristigen Lagerung auf Eis zur besseren Vergleichbarkeit der Werte unbedingt festgehalten werden muß.

Intraindividuelle Variabilität

Die intraindividuelle Variabilität des Homocysteins ist sehr gering. Bei Gesunden zeigten Wiederholungsmessungen nach 6–18 Monaten eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ausgangswerten mit einer individuellen, nichtsignifikanten Abweichung von lediglich 0,85–1,2 µmol/l [62, 63]. Trotz der geringen Variabilität können Wiederholungsmessungen im Entscheidungsbereich die diagnostische Aussage verbessern. Dagegen führen Einmalmessungen zur Unterschätzung des tatsächlichen Risikos um ca. 10–15 % aufgrund der damit verbundenen Fehleinschätzung vom wahren Set-point [64]. Ohne Korrektur beträgt die Unterschätzung des Risikos nach 2 Jahren ca. 20 % und nach 10 Jahren ca. 50 % [64]. Diese Regressionsdilution nimmt mit der Zeit zu und muß bei prospektiven Studien mittels einer Korrekturformel berücksichtigt werden [64]. Das erklärt auch, warum bisher in mehreren prospektiven Studien das relative Risiko tendenziell etwas niedriger ausgefallen ist als bei retrospektiven Untersuchungen [65].

Oraler Methionin-Belastungstest (oMBT)

Bei diesem Provokationstest wird nach einer oralen Methioningabe (100 mg/kg Körpergewicht) die Wiederholungsmessung von Homocystein nach 4 bzw. 6 Stunden durchgeführt. Der Belastungswert spiegelt vorwiegend die CBS-Aktivität bzw. die Verfügbarkeit von Vitamin B₆ wider. Dagegen sind Nüchtern-Homocystein-Werte ohne Methioninbelastung kein guter Indikator für einen Vitamin-B₆-Mangel [23]. Im Homocystein-Nüchternbereich von 12 bis 15 µmol/l finden sich gehäuft Probanden mit einem pathologischen Methioninbelastungstest (> 38 µmol/l) [12]. Mit dem oMBT könnten mehr Probanden mit Hyperhomocysteinämie identifiziert werden, als durch die alleinige Messung von Nüchtern-Homocystein [12]. Es bestehen jedoch gegenwärtig keine allgemein gültigen Kriterien für die Befundinterpretation, so daß der oMBT für die Routinediagnostik keinesfalls empfohlen werden kann und vielmehr experimentellen Fragestellungen vorbehalten ist.

Tabelle 3: Zielgruppen für eine Homocysteinbestimmung nach Risikoeinschätzung

Manifeste Gefäßkrankungen	Risikogruppen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Risikogruppen für Vitaminmangel
Koronare Herzkrankheit	Positive Familienanamnese	Alte Menschen
Myokardinfarkt	Arterieller Hypertonus	Vegetarier
Atherosklerose der Art. carotis	Raucher	Entz. Magen-Darm-Erkrankungen (Gastritis, Malabsorption)
PAVK	Hyperlipidämie	Präeklampsie
Atherosklerose der Hirnarterien	Niereninsuffizienz	Nierenerkrankungen
Zerebraler Insult	Diabetes	Alkoholabusus
Venöse Thrombosen	Metabolisches Syndrom	Einseitige Ernährungsgewohnheiten
Pulmonalarterienembolie		Medikamente (s. Tab. 1)

PAVK = periphere arterielle Verschußkrankheit

■ Risikogruppen und Risikobereiche für Plasma-Homocystein

Risikogruppen und -profile

Bei 5–10 % der Allgemeinbevölkerung und bei bis zu 40 % der Patienten mit Gefäßerkrankungen ist mit einer moderaten Hyperhomocysteinämie (> 12 µmol/l) zu rechnen [32, 34, 61]. Eine Hyperhomocysteinämie ist mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Erkrankungen verbunden. Die Bestimmung von Homocystein sollte daher ein Teil des individuellen Risikoprofils für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein. Synergistische Interaktionen von Homocystein mit zusätzlichen Risikofaktoren (Rauchen, arterieller Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie) erhöhen überproportional das Gesamtrisiko, weshalb der Identifizierung von Personen/Patienten mit hohem Risiko für Gefäßerkrankungen eine besondere Bedeutung zukommt [12, 17, 18]. Es ist zu erwarten, daß diese Zielgruppen von einer Therapie zur Homocysteinsenkung besonders profitieren. Bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom sind die Patienten ab Diagnosestellung wie bei Vorliegen einer Gefäßmanifestation zu behandeln. Bei einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese ist eine spätere Manifestation von Gefäßerkrankungen sehr wahrscheinlich. In solchen Hochrisikogruppen ist eine frühzeitige Bestimmung des Homocysteinspiegels der Familienmitglieder zu empfehlen. Ab dem 40. Lebensjahr müssen ca. 50 % der Männer und ca. 33 % der Frauen mit einer KHK rechnen [66]. Deshalb sollte auch bei Gesunden spätestens mit dem 50. Lebensjahr der Homocysteinspiegel bekannt sein. Weitere Zielgruppen für eine Homocysteinbestimmung sind Risikogruppen für (atherothrombotische) Gefäßkomplikationen und Vitaminmangelzustände (Tab. 3).

Tabelle 4: Einteilung der Homocystein-Bereiche nach Handlungsbedarf

> 12–30 µmol/l	Moderate Hyperhomocysteinämie	Handlungsbedarf für alle (Gesunde u. Patienten)
10–12 µmol/l	Tolerabel (bei Gesunden)	Handlungsbedarf für Patienten mit erhöhtem Risiko
< 10 µmol/l	Günstig	Kein Handlungsbedarf (Therapieziel)

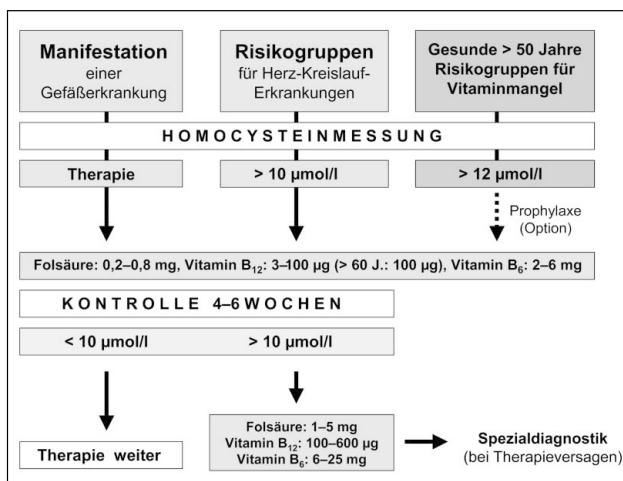


Abbildung 2: Entscheidungsmodell für die Diagnostik und Prophylaxe/Therapie bei Hyperhomocysteinämie (gilt nicht für Nierenkranke)

Risikobereiche für Plasma-Homocystein

Eine Angabe sog. Referenzbereiche im klassischen Sinn ist nicht sinnvoll, da für Homocystein eine graduelle Beziehung zur Risikoerhöhung bzw. Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen bereits für Werte unter 10 µmol/l besteht (Dosis-Wirkungs-Beziehung) [11, 22, 67]. Jedes µmol/l Homocysteinanstieg ist mit einer 6–7%igen Risikoerhöhung assoziiert [68].

Für den praktischen Gebrauch können jedoch Risikobereiche für kardiovaskuläre Erkrankungen definiert werden, die auch der Differenzierung nach prophylaktischen und therapeutischen Gesichtspunkten Rechnung tragen. Vereinfacht wurden bislang Plasmakonzentrationen von > 12 µmol/l bis < 30 µmol/l als „moderate Hyperhomocysteinämie“ bezeichnet (häufig bei Vitaminmangel), 30–100 µmol/l als intermediäre (häufig bei homozygoten Enzymdefekten, aber auch bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen) und > 100 µmol/l als schwere Hyperhomocysteinämie (seltene kongenitale Störungen, Homocystinurie) definiert [69, 70] (Tab. 4).

■ Behandlungsziele

Prophylaxe

Für Gesunde bzw. Personen mit niedrigem Risikoprofil können gegenwärtig, obwohl an der Notwendigkeit einer generell besseren Versorgung mit Folsäure kein Zweifel besteht, wegen des Mangels evidenzbasierter Studienergebnisse bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen keine generellen Richtlinien für die Vitaminergänzung gegeben werden. Diese bleibt vielmehr eine empfehlenswerte Option im Sinne einer Prophylaxe. Dosierungen, die als prophylaktische Maßnahmen gelten, werden in Abbildung 2 angeführt („Low Dose“-Ergänzung: Folsäure: 0,2–0,8 mg/d, Vitamin B₁₂: 3–100 µg/d, Vitamin B₆: 2–25 mg/d). Außerdem sind Ernährungsmaßnahmen im Sinne der Umstellung auf vitaminreiche Kost zu empfehlen.

Trotz der noch ausstehenden Ergebnisse derzeit laufender Interventionsstudien zur Mortalitätsenkung durch B-Vitamin-Gabe, sollte schon heute die Homocysteinsenkung auch bei Gesunden mit erhöhtem Risikoprofil und besonders bei Gefäßpatienten wegen des zu erwartenden Vorteils (positive Interventionsstudien mit sekundären Endpunkten) erwogen werden.

Therapie

Bei Patienten mit manifester Gefäßerkrankung bzw. bei Hochrisikopatienten ist in Übereinstimmung mit anderen Arbeits- und Konsensusgruppen ein Homocysteinspiegel < 10 µmol/l anzustreben [16, 53, 71–75] (Abb. 2). Bei Konzentrationen > 12 µmol/l sollten neben einem Vitaminmangel auch Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen als Ursache der Homocysteinerhöhung ausgeschlossen werden. Eine Befundinterpretation hat unter Einbeziehung der beeinflussenden Faktoren, wie sie in Tabelle 1 dargestellt sind, zu erfolgen. Beispielsweise kann schon ein Medikamentenwechsel, eine Dosisveränderung oder die Behandlung einer Hypothyreose zu einer deutlichen Senkung des Homocysteins führen.

Folatbedarf und Therapiemöglichkeiten

Die ausreichende Versorgung mit mindestens 400 µg Folat/d ist auch bei ausgewogener Ernährung schwierig und besonders für Risikogruppen häufig nicht realisierbar [52, 53]. Da Empfehlungen für gesunde Ernährung nur eine geringe bzw. begrenzte Wirksamkeit hinsichtlich einer Homocysteinsenkung zeigen, ist der Verzehr entsprechend angereicherter Lebensmittel bzw. eine Ergänzung der Nahrung mit Vitaminpräparaten sinnvoll und zu empfehlen [53, 54]. Eine Gesamtaufnahme von Folat in der Höhe von 600–650 µg/d bzw. eine zusätzliche Ergänzung mit 400 µg/d könnte zur Senkung erhöhter Homocysteinwerte beitragen und ist durch die obengenannten Maßnahmen zumeist leicht erreichbar [52].

Die Bioverfügbarkeit von Nahrungsfolaten beträgt 55 %. Die Bedarfsempfehlung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Fachgesellschaften für Ernährung gehen von einem Verhältnis der Poly- zu Monoglutamaten von 60:40 und einer Bioverfügbarkeit von 20 % bei Polyglutamaten und 100 % bei Monoglutamaten aus. Der Nahrung zugesetzte synthetische Folsäure wird dagegen zu 90–95 %, Folsäure in Tablettenform zu fast 100 % absorbiert. Wegen der etwa zweifach besseren Bioverfügbarkeit von synthetischer Folsäure (im Vergleich zu natürlich vorkommendem Folaten), werden die Bedarfsempfehlungen in „Nahrungsfolatäquivalenten“ angegeben. Dabei entspricht 1 µg Folatäquivalent 1 µg Nahrungsfolat und 0,5 µg synthetischer Folsäure [54, 76, 77].

Empfehlungen zur Vitaminergänzung

Die absolute und relative Senkung des Homocysteinspiegels durch Vitaminsupplementation hängt von den Ausgangswerten von Homocystein ab und ist bei höheren Ausgangswerten entsprechend größer. Eine Senkung von 16–39 % (standardisiert auf 12 µmol/l um durchschnittlich ca. 25 %) kann durch Folsäuregabe bei Dosierungen zwischen 0,2 bis 5 mg täglich erwartet werden [78]. Eine zusätzliche Vitamin-B₁₂-Gabe ist zur Vermeidung eines relativen Folatmangels, d. h. einer Unterstützung der Folatverwertung (bei relativem Vitamin-B₁₂-Mangel, „Folatfalle“), anzuraten [31]. Vitamin-B₁₂-Gaben sind außerdem zur Prävention neurodegenerativer Schäden, die vor allem bei älteren Patienten bedeutsam sind, empfehlenswert. Aufgrund dieser Überlegungen sollte (besonders langfristig) nicht mit Folsäure allein therapiert werden, sondern nur in Kombination mit Vitamin B₁₂. Vitamin B₆ hat auf den Nüchtern-Homocysteinspiegel geringen Einfluß, ist aber ein wichtiger Kofaktor bei der katabolen Transsulfurierung und sollte deshalb bei der Ergänzung mit B-Vitaminen ebenfalls berücksichtigt werden. Es ist zu beachten, daß aufgrund eines weitgehend fehlenden Speichereffekts besonders von Folat, die Vitaminergänzung als Dauertherapie notwendig ist. Nach Absetzen der Therapie kommt es zu einem neuerlichen Anstieg von Homocystein.

Supplementation bei Homocystein im moderat erhöhten Bereich

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, 3–100 µg Vitamin B₁₂ (alte Patienten wegen Malabsorption mindestens 100 µg) und idealerweise auch 2–25 mg Vitamin B₆ begonnen werden. Wird so innerhalb von 4 Wochen eine Absenkung in den Bereich von < 10 µmol/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 (z. B.: 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.

Mögliche andere Ursachen eines erhöhten Vitaminbedarfs

Ist die Senkung des Homocysteinspiegels weiterhin unbefriedigend, so ist nach den Ursachen zu suchen, besonders nach einem Vitaminmangel sowie Störungen der Nieren- und Schilddrüsenfunktion. Dabei ist zu beachten, daß ein „normaler Vitamin-B₁₂-Spiegel“ zumindest im unteren Normalbereich einen intrazellulären Vitamin-B₁₂-Mangel nicht ausschließt. Bessere Marker hierfür sind Methylmalonsäure und Holotranscobalamin II [79, 80]. Mutationen von Genen der am Metabolismus beteiligten Enzyme können ebenfalls einen höheren Vitaminbedarf verursachen; am bekanntesten ist hier der MTHFR 677C→T-Polymorphismus. Weitere mögliche Ursachen einer Homocysteinerhöhung sind in Tabelle 1 angeführt. Die Bestimmung spezieller Metabolite, wie etwa Methylmalonsäure, 2-Methylzitronensäure, Cystathionin, Cystein oder Glutathion, kann zusätzliche Information über die Art einer vorliegenden Störung geben.

Supplementation bei Nierenfunktionsstörungen und Enzymmangel

Bei manifesten Nierenfunktionsstörungen (Insuffizienz, Dialyse) können sehr hohe Vitamindosierungen notwendig werden (evtl. auch die Gabe von 3 g Betain/d), dennoch ist häufig keine Normalisierung der Werte möglich. Werden bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung Homocysteinspiegel über 30 µmol/l nachgewiesen, ist einer von mehreren kongenitalen Enzymmängeln möglich, deren Prävalenz bisher unterschätzt wurde. Der Patient sollte nach einem primären Versuch mit pharmakologischen Dosierungen, z. B. 1–5 mg Folsäure, 1 mg Vitamin B₁₂ und > 20 mg Vitamin B₆, bei Therapieversagen ebenfalls einem Spezialisten zugewiesen werden.

Sicherheit

Folsäure besitzt auch nach längerer Anwendung hoher Dosen eine äußerst geringe Toxizität. So werden 10 mg täglich über 5 Jahre ohne Nebenwirkungen vertragen [81]. Bei höheren Dosierungen wurden Einzelfälle von gastrointestinalen Störungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Erregung und Depression beschrieben. Wegen der theoretischen Maskierungsgefahr einer megaloblastischen Anämie und irreversibler neurologischer Störungen, sollte keine hochdosierte Monotherapie mit Folsäure ohne Ausschluß eines ursächlichen Vitamin-B₁₂-Mangels erfolgen, besonders bei älteren Menschen [81]. Deshalb wurde von seiten des

amerikanischen „Food and Nutrition Board (FNB)“ ein UL (tolerable upper intake level) von 1 mg/d Folsäure angegeben, der auch bei lebenslänglicher Substitution als sicher gilt. Seit Jahrzehnten wird Vitamin B₁₂ vornehmlich parenteral (i.v. und i.m.) zur Therapie der perniziösen Anämie appliziert. Hierbei werden standardmäßig Einzeldosen von einigen hundert Mikrogramm oft lebenslänglich verabreicht. Aufgrund dieser überaus großen therapeutischen Erfahrung, kann Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin) als atoxisch bezeichnet werden. Dementsprechend wurde seitens des FNB auch kein UL für Vitamin B₁₂ angegeben. Vitamin B₆ wurde bzw. wird seit längerer Zeit bei einer Reihe von Erkrankungen therapeutisch verwendet, auch sehr hohe Dosen werden regelmäßig gut vertragen. Ein UL von 100 mg/d sollte auch bei lebenslänglicher Zufuhr nicht mit Nebenwirkungen verbunden sein [82]. Bei milder Hyperhomocysteinämie werden jedoch meist nur ca. 2–20 mg genommen, für eine Dosierung von 100 mg und mehr gibt es nur in seltenen Ausnahmefällen eine Indikation.

■ Kosten-Nutzen

Das akzeptierte Modell zur Entwicklung der Atherosklerose („response to injury“) beinhaltet grundsätzlich das Konzept der Reversibilität durch positive Beeinflussung der Noxen [4, 6, 83]. Das Präventionspotential wird bei weitem nicht ausgeschöpft, obwohl die Anzahl der Herz-Kreislauf-Erkrankungen infolge der steigenden Lebenserwartung insgesamt drastisch zunehmen wird [1, 2, 7, 83, 84]. Die effektive Senkung erhöhter Plasmahomocysteinwerte um 3–5 µmol/l durch Vitaminergänzung könnte eine generelle Reduktion des relativen Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen um ca. 10 % bewirken, in Hochrisikogruppen bis zu 25 % [14, 54]. Epidemiologische Daten [85–88] und zahlreiche bereits vorliegende positive Studienergebnisse für sekundäre Endpunkte – Verbesserung der Endothelfunktion bei Gesunden [89] und Kranken [90–92], Progressionsverminderung der Atherosklerose (Art. carotis) [93] und eine starke Verminderung der Wiederver-

schlußrate nach Dehnung (PTCA) der Herzkranzgefäße [94, 95] – lassen dieses Präventionspotential tatsächlich erwarten. Als weiterer, indirekter Hinweis auf die Wirksamkeit wurden im ersten Jahr nach Einführung der Nahrungsmittelanreicherung mit Folsäure (140 µmg/100 g) in den USA insgesamt 26.696 weniger Todesfälle durch Myokardinfarkt und zerebralen Insult registriert (im Vergleich zu 1997) [96]. Bei der Implantation eines Koronarstents ist eine Vitamingabe aufgrund eines rezenten Berichtes vorerst nicht zu empfehlen [H. Lange, mündl. Mitt., ACC Chicago 2003].

Selten besteht eine derart billige und potentiell effektive Möglichkeit zur Reduktion von Morbidität, Mortalität und der damit assoziierten Kosten [13, 97]. Für sämtliche Zugangswege einer verbesserten Vitaminversorgung wurde bei variablen, jedoch stets konservativen Berechnungsgrundlagen ein sehr hoher Kosten-Nutzen-Quotient errechnet [13, 97–100]. Kosteneffektivitätsanalysen unterliegen einer starken Abhängigkeit vom definierten Ausgangsrisiko, weshalb gegenwärtig der effizienteste Weg die Identifizierung von Hochrisikogruppen und deren Behandlung („screen-and-treat“) ist [97, 98]. Eine maximale Kosteneffizienz wurde weiterhin für die Screening-Untersuchung aller Männer über 45 Jahre (Frauen über 55 Jahre) ohne bekannte Gefäßkrankung und Therapie bei Homocystein über 10 µmol/l errechnet [13, 97]. Synergistische Einsparungseffekte werden in den Modellen meist unberücksichtigt gelassen. Dabei sollten Krankheiten und ihre Therapie/Prävention eigentlich nicht isoliert betrachtet werden [4, 13, 97]. Die Senkung der KHK-Inzidenz würde u. a. auch das verminderte Risiko für kostenintensive Alterskrankheiten, wie etwa Altersdemenz und Schlaganfall, einschließen, die etwa 30 % der Gesundheitskosten bei über 85jährigen verursachen. Zusätzlich zu dem genannten Potential im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind von einer besseren Folat- und Vitamin-B₁₂-Versorgung weitere präventive Effekte u. a. auf kongenitale Miß- und Fehlbildungen, Malignome, perniziöse Anämie, Depression und M. Alzheimer zu erwarten. Dazu sind noch weitere Positionspapiere geplant.

Literatur

- Koenig W. Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit. *Z Kardiol* 1998; 87 (Suppl 2): 3–7.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231–48.
- Eisenstein EL, Shaw LK, Anstrom KJ, Nelson CL, Hakim Z, Hasselblad V, Mark DB. Assessing the clinical and economic burden of coronary artery disease: 1986–1998. *Med Care* 2001; 39: 824–35.
- Kleber-Deichert G, Hinzpeter B, Wendland G, Lauterbach K. Kosten-Nutzen-Analyse einer evidenzbasierten Sekundärprävention koronarer Herzkrankheiten durch Statine. *Med Klin* 2002; 95: 305–13.
- Liu JL, Maniatis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88: 597–603.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
- Erbel R, Siffert W, Mohlenkamp S, Schmermund A. Prävention der KHK durch Risikostratifizierung. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 330–6.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (Suppl 5): 1307S–1315S.
- Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562–6.
- Tsimikas S, Witztum JL. Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2122–4.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049–57.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1775–81.
- Nallamothu BK, Fendrick AM, Omenn GS. Homocyst(e)line and coronary heart disease: pharmacoeconomic support for interventions to lower hyperhomocyst(e)linemia. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 429–42.
- Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324–32.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002; 325: 1202–8.
- De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599–618.
- De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Mennen LI, Blom HJ. Homocysteine and coronary heart disease: the importance of a distinction between low and high risk subjects. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1268–72.
- Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V. Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 2000; 101: 111–6.
- Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 295–300.
- Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 249–55.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149–55.
- 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: 230–6.
- Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, Vermaak WJ. The effect of a sub-normal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996; 98: 177–84.
- Chiang PK, Gordon RK, Tal J, Zeng G, Doctor BP, Pardhasaradhi K, McCann PP. S-Adenosylmethionine and methylation. *FASEB J* 1996; 10: 471–80.
- Bender DA. Novel functions of vitamin B₆. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 625–30.
- Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136–43.
- Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Wittenam J, Graham I. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97: 437–43.
- Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001; 103: 2674–80.
- Kim Yi. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 66–88.
- Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 211–23.
- Shane B, Stokstad EL. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985; 5: 115–41.
- Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81: 645–72.
- Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7–9.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 2693–8.
- Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985; 31: 624–8.
- Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Refsum H, Ueland PM. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1374–81.
- Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862–7.
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocyst(e)line and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 877–81.
- Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352–5.
- Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)line in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87: 1107–13.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295–300.
- Becker A, Kostense PJ, Bos G, Heine RJ, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocyst(e)linemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 253: 293–300.
- Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493–9.
- O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I, European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002; 23: 1580–6.
- Frossi P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111–3.
- Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529–36.
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2023–31.
- Meleady R, Ueland PM, Blom H, Whitehead AS, Refsum H, Daly LE, Vollset SE, Donohue C, Giesendorf B, Graham IM, Ulvik A, Zhang Y, Björke-Monsen AL. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine, and cardiovascular disease risk: the European Concerted Action Project. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 63–70.
- Leclerc D, Campeau E, Goyette P, Adjalla EC, Christensen B, Ross M, Eydoux P, Rosenblatt DS, Rozen R, Gravel RA. Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1867–74.
- Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B, Yang H, Gravel RA, Rozen R. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B₁₂) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab* 1999; 67: 317–23.
- Schroeder HA. Losses of vitamins and trace minerals resulting from processing and preservation of foods. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 562–73.
- De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 643–60.
- Beitz R, Mensink GB, Fischer B, Thamm M. Vitamins-dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 539–45.
- Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)line, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178–82.
- Herbert V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1998; 48 (Suppl 3): 852–8.
- Gregory JF 3rd, Kirk JR. The bioavailability of vitamin B₁₂ in foods. *Nutr Rev* 1981; 39: 1–8.
- Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1526–33.
- Chen P, Poddar R, Tiba EV, Dibello PM, Moravec CD, Robinson K, Green R, Ueland M, Garrow TA, Jacobsen DW. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999; 39: 93–109.
- Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R. Vascular dysfunction in hyperhomocyst(e)linemia. Implications for atherothrombotic disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 725–33.
- Pfeiffer CM, Huff DL, Smith SJ, Miller DT, Gunter EW. Comparison of plasma total homocysteine measurements in 14 laboratories: an international study. *Clin Chem* 1999; 45: 1261–8.
- Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31–62.
- Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Sherliker P, Refsum H, Ueland PM, Khaw KT. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998; 44: 102–7.
- Garg UC, Zheng ZJ, Folsom AR, Moyer YS, Tsai MY, McGovern P, Eckfeldt JH. Short-term and long-term variability of plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997; 43: 141–5.
- Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M, Peto R. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341–53.
- Clarke R, Lewington S, Donald A, Johnston C, Refsum H, Straton I, Jacques P, Breteler MM, Holman R. Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 363–9.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
- Doshi SN, Moat SJ, McDowell IF, Lewis MJ, Goodfellow J. Lowering plasma homocysteine with folic acid in cardiovascular disease: what will the trials tell us? *Atherosclerosis* 2002; 165: 1–3.
- Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 38–44.
- Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833–43.
- Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)linemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279–98.
- Genest J Jr. Hyperhomocyst(e)linemia-determining factors and treatment. *Can J Cardiol* 1999; 15: 358–388.
- Graham I. Homocysteine in health and disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 387–8.
- Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)line and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997; 57: 2299–2308.
- Oakley GP. Eat right and take a multivitamin. *N Engl J Med* 1998; 338: 1060–1.
- Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease. B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421–4.
- Bailey LB. Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents. *Nutr Rev* 1998; 56: 294–9.
- Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA. Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 198–207.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998; 316: 894–8.
- Herrmann W, Schorr H, Bodis M, Knapp JP, Muller A, Stein G, Geisel J. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 1083–9.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239–46.
- Butterworth CE, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 353–8.
- Bendich A, Cohen M. Vitamin B6 safety issues. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585: 321–30.
- Höher M, Hombach V. Klinische und ökonomische Kosten-Nutzen-Relation bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankung. *Z Kardiol* 1998; 87 (Suppl 2): 8–19.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–72.
- Ford ES, Byers TE, Giles WH. Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 592–8.
- Loria CM, Ingram DM, Feldman JF, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3258–62.
- Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 359–64.
- Zeitlin A, Frishman WH, Chang CJ. The association of vitamin B12 and folate blood levels with mortality and cardiovascular morbidity incidence in the old old: the Bronx aging study. *Am J Ther* 1997; 4: 275–81.
- Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celestrier DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocyst(e)linemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2002–6.
- Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Lang D, Newcombe RG, Kredan MB, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1196–1202.
- Stanger O, Semmelrock HJ, Wonisch W, Bos U, Pabst E, Wascher TC. Effects of folate treatment and homocysteine lowering on resistance vessel reactivity in atherosclerotic subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 158–62.
- Willems FF, Aengevaeren WR, Boers GH, Blom HJ, Verheugt FW. Coronary endothelial function in hyperhomocyst(e)linemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 766–72.
- Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)linemia. *Lancet* 1998; 351: 263.
- Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–600.
- Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 973–9.
- Martin JA, Smith BL, Mathews TJ, Ventura SJ. Births and deaths: preliminary data for 1998. *Nat Vital Stat Rep* 1999; 47: 1–48.
- Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weinstein MC, Hunink MG, Goldman PA, Williams L, Goldman L. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *J Am Med Assoc* 2004; 296: 936–43.
- Nallamothu BK, Fendrick AM, Rubenfire M, Saint S, Bandekar RR, Omenn GS. Potential clinical and economic effects of homocyst(e)line lowering. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3406–12.
- Romano PS, Waizman NJ, Scheffler RM, Pi RD. Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am J Public Health* 1995; 85: 667–76.
- Tucker KL, Mahan KB, Wilson PW, Jacques SF, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1879–85.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 10 Ausgaben) zum
Preis von € 50,- (Stand 1.1.2003)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

