



Einfluss des Homocysteins auf die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G. M. Jünemann, Erlangen

Zusammenfassung

Nach wie vor ist die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) eine der Hauptursachen für den Verlust des Sehvermögens. Derzeit sind etwa 10 bis 13 % der über 65-Jährigen von einer AMD betroffen, ein weiterer Anstieg der Fallzahlen ist in den nächsten Jahren zu erwarten. Im Gegensatz zur exsudativen AMD steht für die trockene AMD, die immerhin über 80 % aller AMD-Fälle ausmacht, bislang noch keine medikamentöse Therapie zur Verfügung. Allerdings liefern verschiedene Studien Hinweise darauf, dass eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen und Antioxidantien die Progredienz der Erkrankung verlangsamen kann.

Erfahren Sie in dieser Fortbildung, welche Rolle der Homocysteinplasmaspiegel für den Verlauf einer AMD spielen kann, wie dieser durch Versorgung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure beeinflusst werden kann und welche Patienten von einer entsprechenden Supplementierung profitieren können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Zusammenhang zwischen AMD und einem erhöhten Homocysteinspiegel,
- ✓ mögliche Folgen einer Hyperhomocysteinämie,
- ✓ den Zusammenhang zwischen B-Vitaminen und dem Homocysteinspiegel,
- ✓ mögliche Ursachen einer Hyperhomocysteinämie,
- ✓ geeignete Vitaminsupplementierung zur Senkung des Homocysteinspiegels,
- ✓ deren Effekte auf das AMD-Risiko.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINFÜHRUNG

In den industrialisierten Ländern ist die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) eine der Hauptursachen für den Verlust des Sehvermögens, vor allem bei Menschen über 60 Jahre [1].

Derzeit sind etwa 10 bis 13 % der über 65-Jährigen von AMD betroffen, und als Konsequenz unserer alternden Gesellschaft ist in den nächsten Jahren eine weitere Zunahme der Fallzahlen zu erwarten: Bis 2040 wird weltweit ein Anstieg auf voraussichtlich 288 Millionen Betroffene prognostiziert [1]. In Europa werden bis dahin zwischen 14,9 und 21,5 Millionen Menschen mit der Frühform und 3,9 bis 4,8 Millionen mit einer späten AMD erwartet [2].

Insgesamt sind in Deutschland 11,9 % der Bevölkerung von frühen Formen der AMD betroffen [3]. Dabei besteht ein erheblicher Unterschied hinsichtlich des Alters: Während in der Altersgruppe von 35 bis 44 Jahren nur 3,8 % Anzeichen einer frühen AMD aufweisen, sind dies etwa ein Viertel (24,2 %) in der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren [3].

Die Folgen für die Betroffenen sind gravierend und betreffen fast alle Lebensbereiche. Betroffen sind vor allem jene Aktivitäten, für die die Sehleistung von zentraler Bedeutung ist, wie Lesen, Autofahren, Einkaufen, Ablesen der Uhrzeit, Erkennen von Gesichtern. Manche AMD-Patienten fühlen sich durch das schwindende Sehvermögen so beeinträchtigt, dass sie immer unsicherer werden und schließlich ihre Unabhängigkeit verlieren. Auch Stürze sowie dadurch bedingte Frakturen und Krankenhausaufhalte können die Folgen der Sehbehinderung sein [4]. Eine Untersuchung, die 86 AMD-Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 79 Jahren mit Personen ohne AMD im gleichen Alter verglich, zeigt, dass AMD-Patienten eine signifikante Abnahme ihrer visusbezogenen Lebensqualität und eine deutliche Einschränkung bei wichtigen Aktivitäten ihres täglichen Lebens feststellten [5]. Die Bewertungen ihrer Lebensqualität und der emotionalen Belastung waren signifikant schlechter als die von Erwachsenen in vergleichbaren Altersgruppen. Zudem war es auch wahrscheinlicher, dass sie Hilfe bei alltäglichen Aktivitäten benötigten.

VERLAUF UND FORMEN DER AMD

Mit zunehmendem Alter treten unter der Netzhaut, an der Schnittstelle zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruchmembran Drusen auf. Diese kleinen gelblichen, lipidähnlichen Ablagerungen können zunächst als normale Altersveränderung der Retina eingeordnet werden [6, 7]. Treten sie allerdings vermehrt auf oder ist eine deutliche Vergrößerung der Drusen festzustellen, so ist dies einem frühen Stadium einer AMD zuzuordnen. In diesem Stadium treten noch keine Pigmentveränderungen auf und auch die Sehleistung ist meist noch unverändert. Allerdings besteht das Risiko, dass die Erkrankung bis hin zu einer intermediären und schließlich einer späten Form der AMD voranschreitet. Im Durchschnitt dauert dieser Vorgang etwa zehn Jahre, kann aber individuell stark abweichen [6]. Im Rahmen der intermediären Form sind zunehmend größere Drusen festzustellen, zudem weist auch das Pigmentepithel krankhafte Veränderungen auf, und es können sich Auswirkungen auf das Sehvermögen wie z. B. verzerrtes Sehen zeigen. Aus der intermediären Form können sich schließlich die fortgeschrittenen Stadien der AMD entwickeln, die mit erheblichen Sehverschlechterungen bis hin zur gesetzlich definierten Erblindung, d. h. dem Verlust des zentralen Sehens, einhergehen können. Etwa 10 % der Patienten entwickeln eine exsudative oder neovaskuläre AMD (nAMD), die sich durch choroidale Neovaskularisationen (CNV) sowie Leckagen auszeichnet und mit erheblichen Sehverlusten einhergeht. Beim weitaus größten Teil der Patienten (bis zu 90 %) liegt die trockene Form der AMD vor. Diese umfasst neben den beschriebenen frühen und intermediären Formen der AMD auch die fortgeschrittene Form der trockenen AMD, die geografische Atrophie.

Etwa ein Viertel aller 65- bis 74-Jährigen weist frühe Formen einer AMD auf.

Das Voranschreiten bis zu späten Formen einer AMD dauert im Mittel 10 Jahre, kann aber individuell stark abweichen.

PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN

Die AMD ist eine komplexe degenerative Erkrankung, deren Pathophysiologie derzeit noch nicht vollständig verstanden ist. Nach gängiger Lehrmeinung führen durch verschiedene Faktoren beeinflusste Alterungsprozesse zu Ablagerungen von Debris und Umbauprozessen im RPE. In der Folge kommt es zu Störungen der Interaktion von Fotorezeptoren, PRPE und Bruchmembran und einer zunehmenden Dysfunktion [8].

Dabei sind an der Entwicklung und Progression einer AMD sowohl modifizierbare Umwelteinflüsse als auch nicht beeinflussbare genetische Faktoren beteiligt [9, 10, 11]. Als recht gesicherte Auslöser für die Entwicklung einer AMD gelten ein erhöhter oxidativer Stress sowie eine übermäßige Lichtexposition [12, 13]. Auch ein erhöhter Homocysteinspiegel in Kombination mit einer niedrigen Vitamin-B₁₂-Versorgung kann das Risiko steigern, an einer AMD zu erkranken, wie u. a. die Blue-Mountains-Eye-Studie gezeigt hat [14].

NAHRUNGSERGÄNZUNG KANN DEN VERLAUF DER AMD BEEINFLUSSEN

Während für die neovaskuläre AMD die intravitreale operative Medikamentengabe mit Anti-VEGF-Medikamenten (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) als Standardtherapie eingesetzt wird und den meisten Patienten zu einer Stabilisierung oder einer Verbesserung ihres Sehvermögens verhilft, steht hingegen für die trockene AMD, die immerhin über 80 % aller AMD-Fälle ausmacht, bislang noch keine zugelassene, sicher wirksame medikamentöse Therapie zur Verfügung [15, 16, 17]. Allerdings liefern verschiedene Studien Hinweise darauf, dass eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen und Antioxidantien die Progredienz der Erkrankung aufhalten kann [18, 19, 20]. In der sogenannten „Rotterdam-Studie“ wurden knapp 6000 über 55-jährige Probanden ohne AMD zu Studienbeginn über einen mittleren Zeitraum von acht Jahren untersucht und anhand von Fragebögen ihre Ernährungsgewohnheiten dokumentiert. Es zeigte sich, dass bei einer überdurchschnittlichen Zufuhr von Vitamin C und E, Betacarotin und Zink eine Risikoreduktion von 35 % für die Entwicklung einer AMD auftrat [21]. Die erste „Age Related Eye Disease“ (ARED-)Studie hat gezeigt, dass Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium von der Einnahme hochdosierter antioxidativer Vitamine und Mineralstoffe [Vitamin C (500 mg), Vitamin E (400 I. E.), Betacarotin (15 mg), Zink (80 mg) und Kupfer (2 mg)] profitieren [18]. Allerdings sprechen die Daten der Folgestudie ARED2 dafür, dass im Vergleich zur ursprünglichen ARED-Formulierung die Zinkdosis auf 25 mg reduziert und Betacarotin durch Lutein 10 mg/Zeaxanthin 2 mg ersetzt werden sollten, wie auch die ophthalmologischen Fachgesellschaften in ihrer Stellungnahme zum Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln bei AMD hervorheben [20, 22]. Die Carotinoide Lutein und Zeaxanthin liegen beide in hohen Konzentrationen in der Makula vor und können dazu beitragen, die Retina vor oxidativem Stress zu schützen [23]. Da weder Lutein noch Zeaxanthin vom menschlichen Organismus synthetisiert werden, müssen sie mit der Nahrung aufgenommen werden [24]. Zu beachten ist allerdings bei einer Nahrungssupplementierung, dass gewisse Nährstoffe bei einer Überdosierung auch nachteilige Folgen haben können: So kann hochdosiertes Vitamin C Nierensteine und hochdosiertes Vitamin E Müdigkeit, Muskelschwäche, eine Schilddrüsenunterfunktion sowie ein erhöhtes Schlaganfallrisiko induzieren. Darüber hinaus kann hochdosiertes Zink eine Anämie, einen niedrigen HDL-Cholesterinspiegel und Magenverstimmung auslösen, während Betacarotin bei Rauchern mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert sein kann [24].

Erhöhter oxidativer Stress sowie eine übermäßige Lichtexposition gelten als recht gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AMD.

Eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen und Antioxidantien kann die Progredienz der AMD aufhalten.

Die Carotinoide Lutein und Zeaxanthin müssen mit der Nahrung aufgenommen werden. Sie können dazu beitragen, die Makula vor oxidativem Stress zu schützen.

ERHÖHTE HOMOCYSTEINPLASMASPIEGEL BEI AMD

Zusätzlich zu einer ausreichenden Versorgung mit Antioxidantien sollte auch auf eine ausgewogene Menge an Folsäure, Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ in der Ernährung geachtet werden. Denn über das Zusammenspiel dieser Vitamine wird der Homocysteinstoffwechsel reguliert – und zu hohe Homocysteinspiegel können oxidativen Stress auslösen und das Gefäßendothel schädigen [25]. Sie gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher und stellen auch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD dar.

Für kardiovaskuläre Erkrankungen haben die American Heart Association und die deutsch-österreichisch-schweizerische Liga für die Forschung von Homocystein (DACH) für Homocysteinplasmaspiegel daher einen präventiven Richtwert <10 µmol/l festgelegt, der möglichst nicht überschritten werden sollte [26, 27]. Auch hinsichtlich einer AMD weisen tierexperimentelle Untersuchungen sowie einige klinische Studien auf einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel, d. h. einer Hyperhomocysteinämie, und AMD hin [14, 28–33]. So wurden etwa in Knock-out-Mäusen, bei denen Eingriffe in den Homocysteinhaushalt zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels führten, typische AMD-Charakteristika induziert [34]. Bereits eine leichte bis mäßige Homocysteinerhöhung in diesen Knock-out-Mäusen rief fortschreitende Veränderungen der retinalen Vaskulatur hervor, die durch Ischämie, Neovaskularisierung, eine gestörte Blut-Retina-Barriere sowie Gefäßverschlüsse gekennzeichnet waren. Weiterhin fanden zwei prospektive Studien bei AMD-Patienten im Durchschnitt signifikant erhöhte Homocysteinspiegel im Vergleich zu den Kontrollaugen; in einer weiteren Studie waren die Homocysteinspiegel sogar dreifach so hoch wie in der Kontrollgruppe gesunder Augen (● **Abb. 1**) [31, 32, 33].

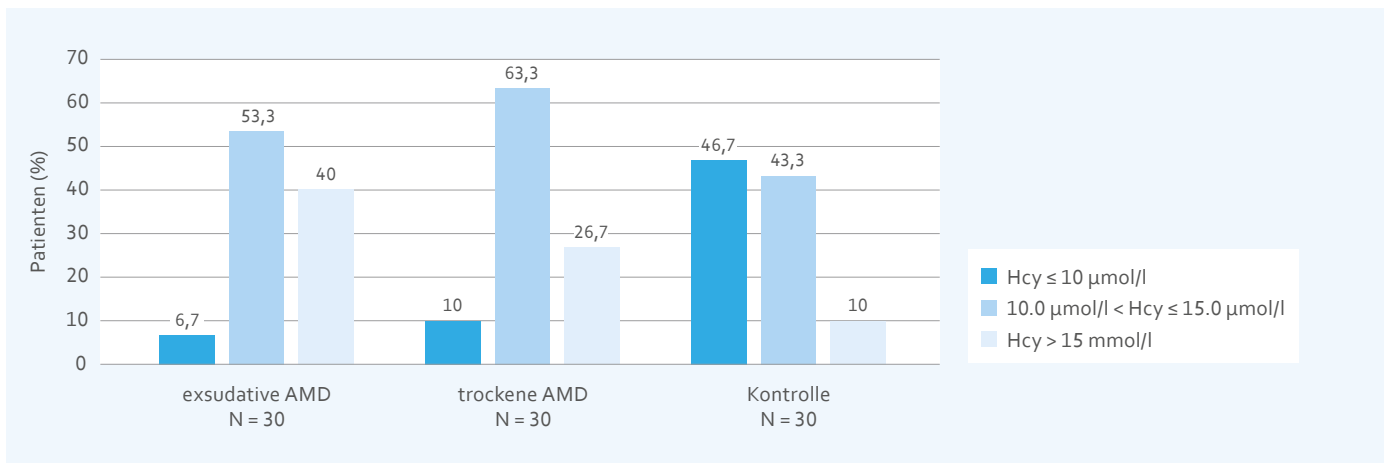
Zu hohe Homocysteinspiegel können oxidativen Stress auslösen und das Gefäßendothel schädigen. Sie gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher und stellen auch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD dar.

- Zu hohe Homocysteinplasmaspiegel gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher.
- Für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde für den Homocysteinplasmaspiegel daher ein präventiver Richtwert <10 µmol/l festgelegt.
- Knock-out-Mäuse mit gestörtem Homocysteinstoffwechsel entwickeln AMD-Symptome (Ischämie, Neovaskularisierung, eine gestörte Blut-Retina-Barriere sowie Gefäßverschlüsse).
- Auch bei AMD-Patienten wurden erhöhte Homocysteinplasmaspiegel gefunden.

	Homocysteinplasmaspiegel (µmol/l)		
	Kamburoglu et al. 2004	Coral et al. 2005	Axer-Siegel 2004
Feuchte AMD	14,19 ± 3,11 (n = 30)	18,39 ± 5,29 (n = 16)	16,4 ± 11,9 (n = 59)
Trockene AMD	13,07 ± 2,9 (n = 30)	–	11,9 ± 4,1 (n = 58)
Kontrollaugen	10,79 ± 2,56 (n = 30)	6,7 ± 1,81 (n = 20)	12,5 ± 3,5 (n = 56)

Abbildung 1
Homocysteinplasmaspiegel erhöht bei AMD

Dementsprechend ermittelten Karumboglu et al. auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die einen Homocysteinplasmaspiegel von 10,0 µmol/l oder darunter aufwiesen: Während dies in der Gruppe mit exsudativer AMD nur 6,7 % und in der Gruppe mit trockener AMD nur 10 % der Patienten erreichten, wiesen innerhalb der Kontrollaugen 46,7 % der Patienten Homocysteinplasmalevel von 10 µmol/l oder darunter auf. Umgekehrt traten hohe Homocysteinspiegel von 15 µmol/l oder darüber bei 40 % der Patienten mit exsudativer AMD und bei 26,7 % der Patienten mit trockener AMD, aber nur bei 10 % der Kontrollpatienten auf (● **Abb. 2**) [32].



Weiterhin konnten wir anhand eigener Untersuchungen (Manuskript in Vorbereitung) in Drusen von AMD-Patienten Anreicherungen von Homocystein nachweisen. Dazu wurden Paraffinschnitte immunhistologisch mit einer spezifischen Antikörperfärbung untersucht. Die Rotfärbungen zeigen Anreicherungen von Homocystein an (● Abb. 3).

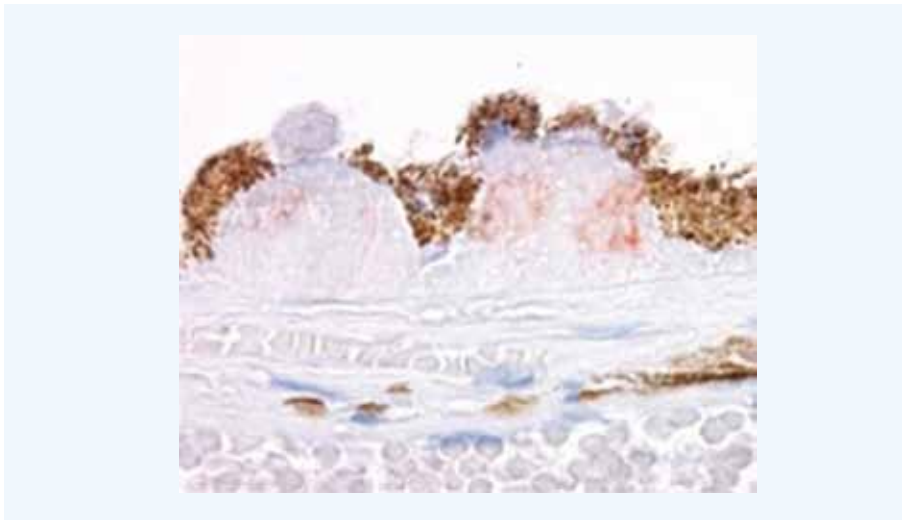


Abbildung 2

90 % der Patienten sowohl mit exsudativer als auch mit trockener AMD weisen Homocysteinspiegel >10 µmol/l auf. Daten nach [32]

Abbildung 3

Immunhistologische Anfärbung von Paraffinschnitten. Die rote Färbung zeigt Anreicherungen von Homocystein in Drusen an. Eigene Daten, A. Jünemann

HYPERHOMOCYSTEINÄMIE ALS RISIKOFAKTOR FÜR AMD

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinplasmaspiegel und dem Risiko, eine AMD zu entwickeln, wurde in zwei Metaanalysen belegt [35, 36]. Pinna et al. identifizierten insgesamt zwölf Studien, von denen zehn die feuchte AMD anhand von insgesamt 453 AMD-Fällen und 514 Kontrollen untersuchten. Im Durchschnitt war der Homocysteinplasmaspiegel in Fällen von feuchter AMD um 1,1 µmol/l signifikant höher als in den Kontrollaugen, allerdings bei deutlicher Heterogenität zwischen den Studien. Insgesamt ergab diese Metaanalyse Hinweise für einen schwachen Zusammenhang zwischen erhöhtem Homocysteinspiegel und feuchter AMD. Die Metaanalyse von Huang et al. umfasste elf Studien mit insgesamt 1072 AMD-Fällen und 1202 Kontrollen. Auch hier ergaben die kumulativen Ergebnisse einen signifikanten Unterschied: Bei den AMD-Fällen war der Homocysteinplasmaspiegel im Vergleich zu den Kontrollen um 2,67 µmol/l erhöht.

Auch Rochtchina et al. stellten in ihrer populationsbasierten Querschnittsanalyse der Blue-Mountains-Eye-Studie fest, dass erhöhte Homocystein- und niedrige Vitamin-B₁₂-Serumspiegel in dieser Studienpopulation unabhängig voneinander mit einem erhöhten AMD-Risiko assoziiert waren [14]. Dazu wurden bei 2335 Teil-

Zwei Metaanalysen belegen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Homocysteinplasmaspiegel und dem AMD-Risiko.

nehmern die Plasmaspiegel von Homocystein, Vitamin B₁₂ und Folsäure gemessen. AMD wurde anhand des Vorliegens atrophischer oder neovaskulärer Läsionen auf Fundusfotos ermittelt. Nach Anpassung an Alter, Geschlecht und Rauchen ergab sich für Probanden unter 75 Jahren und einem Homocysteinplasmaspiegel von über 15 µmol/l eine 3,2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine AMD zu entwickeln. Ein ähnlicher Zusammenhang mit einer 2,3-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine AMD wurde für Vitamin-B₁₂-Spiegel von unter 125 pmol/l gefunden. Lagen ein gleichzeitig erhöhter Homocysteinspiegel und ein niedriger Vitamin-B₁₂-Spiegel vor, so war die Wahrscheinlichkeit einer AMD um 3,7-fach erhöht (● Abb. 4).

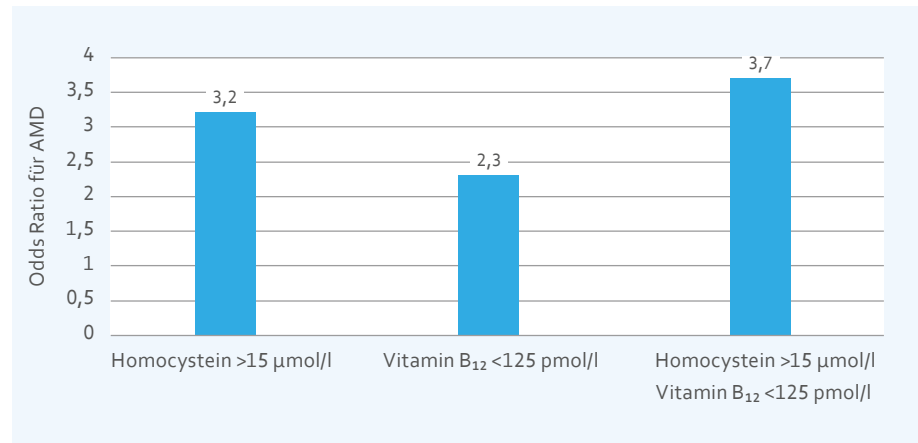


Abbildung 4
Populationsbasierte Querschnittsanalyse der Blue-Mountains-Eye-Studie zeigt: Erhöhte Homocystein- und niedrige Vitamin-B₁₂-Serumspiegel sind unabhängig voneinander mit einer erhöhten AMD-Wahrscheinlichkeit assoziiert. Daten nach [14]

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HOMOCYSTEIN UND DEN VITAMINEN B₆, B₁₂ UND FOLSÄURE

Dieser Zusammenhang zwischen einem erhöhten Homocysteinspiegel und einem niedrigen Vitamin-B₁₂-Spiegel lässt sich aufgrund des Homocysteinstoffwechsels erklären. Homocystein ist ein Abbauprodukt, das bei der Verstoffwechslung der essenziellen Aminosäure Methionin im Körper kurzfristig entstehen kann. Methionin wird mit der Nahrung aufgenommen und ist eine Vorstufe der Aminosäuren Cystein und Taurin sowie des Antioxidans Glutathion. Es wirkt antioxidativ und ist an Entgiftungsprozessen bzw. der Regeneration von Leber und Niere beteiligt. Das bei seiner Verstoffwechslung entstehende Homocystein selbst ist allerdings eine schädliche, schwefelhaltige Aminosäure, die in der Regel im Körper schnell wieder

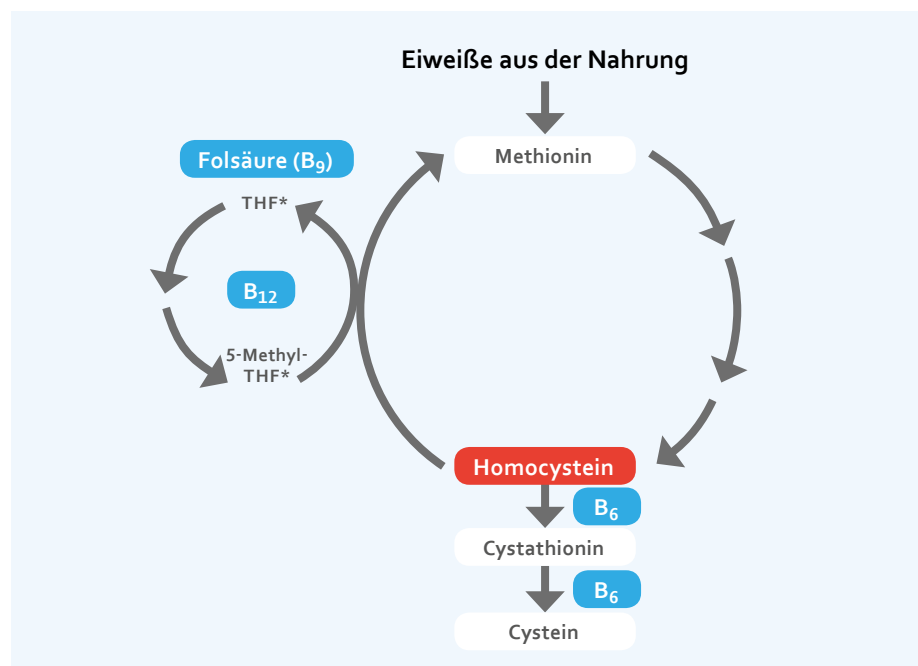


Abbildung 5
Homocysteinzellstoffwechsel

zu Methionin remethyliert oder zu Cystein, einer weiteren Aminosäure, demethyliert wird. An diesen Prozessen sind die B-Vitamine Folsäure, B₆ und B₁₂ maßgeblich beteiligt (● **Abb. 5**). Besteht ein Vitamin-B₁₂-Mangel oder ist Methionin in erhöhtem Maße im Körper vorhanden, so kann Homocystein nicht in ausreichendem Umfang wieder zu Methionin remethyliert werden. Die Folge ist eine Erhöhung der Homocysteinplasmakonzentration. Die drei Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure sind somit für einen intakten Homocysteinstoffwechsel von großer Bedeutung und ergänzen sich in ihren Wirkungen.

MÖGLICHE URSACHEN FÜR ERHÖHTE HOMOCYSTEINSPIEGEL

Die möglichen Gründe für einen erhöhten Homocysteinspiegel sind vielfältig. So können Defekte der am Homocysteinstoffwechsel beteiligten Enzyme, wie z. B. die Cystathion-Beta-Synthetase, oder verschiedene Erkrankungen (z. B. Nierenerkrankungen, Hypothyreose, Psoriasis) mit einem erhöhten Homocysteinspiegel im Blut einhergehen. Auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten (wie etwa Methotrexat, Antiepileptika, Metformin etc.) kann erhöhte Homocysteinspiegel zur Folge haben [37, 38]. Und letztlich kann eine hohe Methioninaufnahme durch die Nahrung oder ein Mangel der B-Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure zu erhöhten Plasmaspiegeln führen. Dabei kann der Homocysteinspiegel bereits über den Grenzwert von 10 µmol/l ansteigen, selbst wenn die Spiegel einzelner, an seinem Metabolismus beteiligte Vitamine noch im Normbereich liegen. Umgekehrt kann durch die Gabe von B-Vitaminen und Folsäure eine erhebliche Senkung des Homocysteinspiegels von etwa 20 bis 30 % erreicht werden [39].

KLINISCHER NUTZEN EINER VITAMINSUPPLEMENTIERUNG BEZÜGLICH DER AMD-ENTWICKLUNG

Der klinische Nutzen einer Senkung des Homocysteinspiegels durch hochdosierte B-Vitamine bei AMD wurde in der „Women’s Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study“ (WAFAC) gezeigt [19]. Frühere Beobachtungsstudien hatten einen direkten Zusammenhang zwischen der Homocysteinkonzentration im Serum und dem Risiko für die Entwicklung einer AMD gezeigt [31, 32, 33]. Ziel dieser randomisierten prospektiven Studie war es zu untersuchen, wie sich eine kombinierte Vitamintherapie auf das Risiko, eine AMD zu entwickeln, auswirkt.

Eingeschlossen wurden 5205 Frauen im Alter von mindestens 40 Jahren mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung oder zumindest drei Risikofaktoren für eine solche Erkrankung. Zudem konnte bei keiner dieser Frauen zum Studienbeginn eine AMD nachgewiesen werden. Die Studienteilnehmerinnen wurden in zwei Studienarme randomisiert: Eine Verumgruppe (n=2607), die täglich eine Kombination aus Vitamin B₆ (50 mg/Tag), Vitamin B₁₂ (1mg/Tag) und Folsäure (2,5 mg/Tag) zur Supplementierung erhielt, sowie eine Placebogruppe (n = 2598). Während der Dauer der Studie wurden die Präparateinnahmen sowie das Auftreten einer AMD jährlich erfragt und dokumentiert. Die primären Endpunkte dieser Studie waren das Auftreten einer neuen AMD, bestätigt durch den behandelnden Arzt, sowie das Auftreten einer den Visus signifikant beeinträchtigenden AMD (Visus ≤0,6 infolge der AMD).

Die Teilnehmerinnen in beiden Studienarmen waren hinsichtlich ihrer demografischen Daten und ihrer Grunderkrankungen gut vergleichbar: Das mittlere Alter lag bei etwa 63 Jahren, der Anteil der über 65-Jährigen lag in beiden Studienarmen um 40 %. Mehr als die Hälfte gab an, kaum oder gar keinen Alkohol zu konsumieren und über 80 % waren aktuell keine Raucher. Etwa die Hälfte wies einen BMI von 30 oder darüber auf und über 80 % litten an Bluthochdruck.

Selbst wenn die Spiegel einzelner, an seinem Metabolismus beteiligten Vitamine noch im Normbereich liegen, kann der Homocysteinspiegel über den Grenzwert von 10 µmol/l ansteigen.

Die WAFAC-Studie zeigt, dass eine tägliche Supplementierung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure das Risiko einer AMD bei Frauen mit bestehenden spezifischen Risikofaktoren signifikant reduzieren kann.

KUMULIERTE INZIDENZ EINER AMD UM 34 % REDUZIERT

Die Behandlung und Nachbeobachtung waren im Durchschnitt nach 7,3 Jahren abgeschlossen. Bereits nach zwei Jahren konnte ein positiver Effekt auf die AMD-Inzidenz in der Gruppe der supplementierten Frauen beobachtet werden. Nach sieben Jahren waren 55 Frauen aus der Vitamingruppe an AMD erkrankt im Vergleich zu 82 AMD-Fällen in der Placebogruppe. Das entspricht einer Senkung des Risikos für eine neu diagnostizierte AMD um 34 % in der Gruppe der vitaminsupplementierten Frauen. Eine visuell signifikante AMD wurde bei 26 Frauen in der Verumgruppe festgestellt und bei 44 Frauen der Placebogruppe. Damit verminderte sich das Risiko für eine visuell signifikante AMD in der Gruppe der vitaminsupplementierten Frauen um etwa 41 % (● **Abb. 6**). Um zu untersuchen, ob der Effekt des geringeren AMD-Risikos durch die Vitaminsupplementierung auf eine Reduktion des Homocysteinspiegels zurückzuführen ist, wurde zudem bei einer Subkohorte von 300 Frauen zum Studienbeginn (1993) und zum Studienende (2005) der Homocysteinspiegel bestimmt. Im Vergleich zu den Frauen im Placeboarm war die durchschnittliche Homocysteinkonzentration bei den Frauen mit Vitaminsupplementierung signifikant um 18,5 % reduziert. Im Durchschnitt war der Homocysteinspiegel in der vitaminsupplementierten Gruppe 2,27 µmol/l niedriger als in der Placebogruppe. Diese Ergebnisse dieser Subkohorte deuten darauf hin, dass das verringerte AMD-Risiko in der Vitaminsupplementierten Gruppe auf eine Senkung des Homocysteinspiegels zurückzuführen sein könnte. Ein von der Homocysteinsenkung unabhängiger Behandlungsnutzen ist jedoch auch möglich. So könnte auch eine direkte antioxidative Wirkung von Folsäure und B-Vitaminen sowie eine Erhöhung des endothelialen Stickoxidspiegels in den Aderhautgefäßen mit einer damit verbundenen Erhöhung der vaskulären Reaktivität zu einer Reduktion des AMD-Risikos beitragen [40, 41, 42].

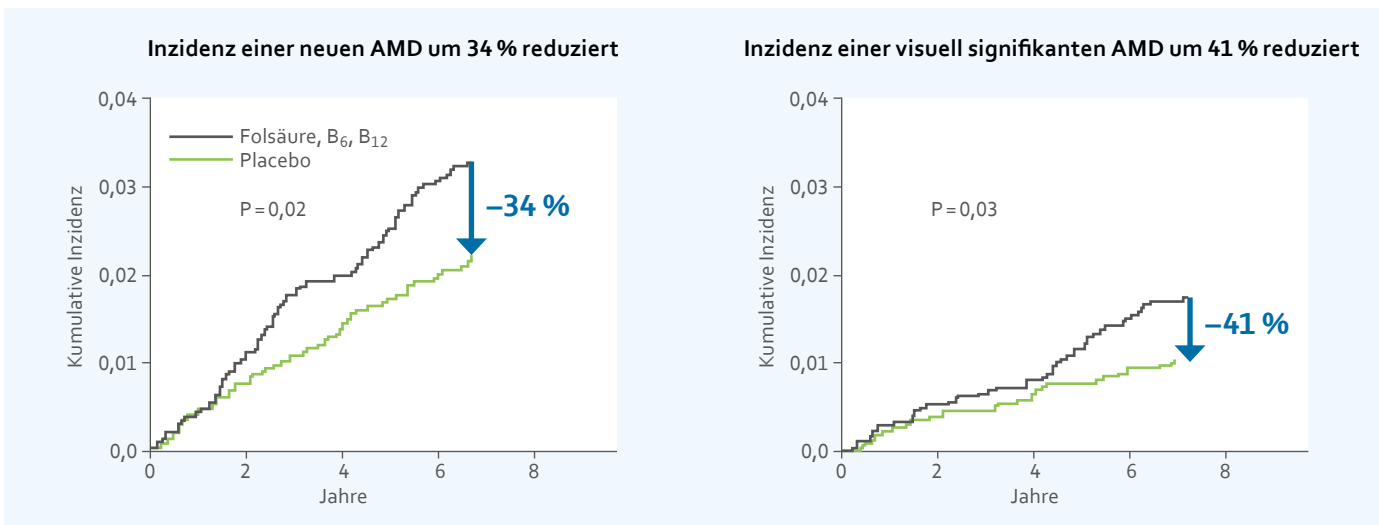


Abbildung 6
Bei täglicher Supplementierung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure war das Risiko einer neuen AMD nach sieben Jahren um 34 % reduziert, das Risiko einer visuell signifikanten AMD um 41 %. Daten nach [19]

Unabhängig von der exakten Wirkweise zeigen die Ergebnisse der WAFAC-Studie, dass eine tägliche Supplementierung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure das Risiko einer AMD bei Frauen mit bestehenden spezifischen Risikofaktoren reduzieren kann.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine prospektive epidemiologische Kohortenstudie, die innerhalb der Population der Blue-Mountains-Eye-Studie die 10-Jahres-Inzidenz einer AMD in Abhängigkeit von Homocystein-, Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Spiegeln untersuchte. Dazu wurden Serumfolat, Vitamin B₁₂ und Homocysteinplasmaspiegel aus Blutproben bestimmt, die 1997 bis 1999 von Studienteilnehmern entnommen wurden, die 55 Jahre oder älter waren. Zusätzlich wurde für die noch lebenden Studienteilnehmer das Vorliegen einer AMD anhand von Fundusfotos aus den Jahren 2007 bis 2009 untersucht und so die 10-Jahres-

Inzidenz einer AMD ermittelt. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass selbst nach Bereinigung um Alter, Geschlecht, Rauchen, Anzahl der weißen Blutkörperchen sowie Fischverzehr ein erhöhter Homocysteinplasmaspiegel sowie ein Mangel an Folsäure und Vitamin B₁₂ auf ein erhöhtes Risiko für eine AMD schließen lassen, das durch eine angepasste Ernährung oder Vitaminsupplementierung möglicherweise reduziert werden könne [43].

GEEIGNETE VITAMINSUPPLEMENTIERUNG ZUR SENKUNG DES HOMOCYSTEINS

Dabei scheint bei der Vitaminsupplementierung zur Senkung des Homocystein-spiegels auch das richtige Verhältnis der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure zueinander eine wichtige Rolle zu spielen [44]. Dies zeigt eine Dosisfindungsstudie, in der bei 476 Patienten mit erhöhten Homocysteinspiegeln die Effekte einer morgendlichen Gabe von Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ in unterschiedlichen Konzentrationen untersucht wurden. Während eine alleinige Gabe von Folsäure nur eine unzureichende Senkung des Homocysteinspiegels erzielte und zudem bei einem Fünftel der Behandlungsfälle zu einem weiteren, paradoxen Anstieg des Homocysteinspiegels führte, ließ sich durch kombinierte Gabe der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure der Homocysteinspiegel effektiv senken. Laut den Autoren besteht eine optimale Kombination aus 50 mg/Tag Vitamin B₆, 1 mg/Tag Vitamin B₁₂ und 1 mg/Tag Folsäure. Mit dieser Kombination konnte der Homocysteinspiegel im Durchschnitt bereits nach vier Wochen um 49,5 % von durchschnittlich 21,4 µmol/l auf 10,8 µmol/l gesenkt werden. Nach achtwöchiger Behandlung mit der Vitaminkombination war der Wert um 54,7 % auf 9,7 µmol/l gesunken.

WELCHE PATIENTEN KÖNNEN VON EINER VITAMINSUPPLEMENTIERUNG PROFITIEREN?

Im Praxisalltag stellt sich die Frage, bei welchen Patienten eine Supplementierung mit B-Vitaminen und Folsäure erwogen werden sollte. Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit einem Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und/oder Folsäure sowie solche mit einem erhöhten Homocysteinspiegeln von einer Supplementierung profitieren können. Als Grenzwert gilt dabei ein Homocysteinspiegel von 10 µmol/l, der möglichst unterschritten werden sollte. Ähnlich wie beim Glaukom, bei dem jeder mmHg in der Augeninnendrucksenkung zählt, zählt auch bei der Senkung des Homocysteinspiegels gewissermaßen jedes µmol/l, da schon kleine Änderungen des Homocysteinspiegels Auswirkungen auf das langfristige AMD-Risiko zu haben scheinen [43]. Insbesondere bei Patienten mit frühen AMD-Formen kann sich eine ausreichende Versorgung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirken. Zudem ist gerade bei den zumeist älteren AMD-Patienten eine ausreichende Versorgung mit Mikronährstoffen und Antioxidantien über die Ernährung häufig nur unzureichend. Auch bei Patienten mit einem erhöhten Bedarf an B-Vitaminen und Folsäure, z. B. bei Behandlungen wie der Hämodialyse oder bei Erkrankungen, die die Vitaminspeicherfunktionen stören sowie auch nach Operationen oder Krebsbehandlungen, sollte eine Supplementierung erwogen werden. Ebenso kann bei Patienten, die sehr hohem beruflichen oder persönlichen Stress ausgesetzt sind, eine Vitaminsupplementierung sinnvoll sein. Weiterhin sollte bei Einnahme spezieller Medikamente (z. B. Methotrexat, Antiepileptika, Metformin) sowie bei Patienten, bei denen von einer ungenügenden Vitaminzufuhr (z. B. durch Kauprobleme oder Reduktionsdiäten) auszugehen ist oder die Resorptionsstörungen durch z. B. eine chronische Gastritis oder entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) aufweisen, eine ausreichende Vitaminsupplementierung bedacht werden.

Bei der Vitaminsupplementierung spielt das richtige Verhältnis von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure eine wichtige Rolle.

Patienten mit einem Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure sowie solche mit einem erhöhten Homocysteinspiegel können von einer Supplementierung profitieren.

Als Grenzwert gilt ein Homocysteinspiegel von 10 µmol/l, der möglichst unterschritten werden sollte. Dabei zählt jedes µmol/l Senkung des Homocysteinspiegels, da schon kleine Änderungen Auswirkungen auf das langfristige AMD-Risiko zu haben scheinen.

FAZIT

- Erhöhte Homocysteinplasmaspiegelspiegel (Hyperhomocysteinämie) sind bei AMD nachweisbar.
- Homocystein ist ein toxisches Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels.
- Erhöhte Homocysteinplasmaspiegel lösen oxidativen Stress aus und schädigen das Gefäßendothel.
- Bei Homocysteinplasmaspiegeln ab 10 µmol/l kann von einer gefäßschädigenden Wirkung ausgegangen werden.
- Ursache einer Hyperhomocysteinämie ist oft ein Mangel an Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure.
- Ein erhöhter Homocysteinplasmaspiegel kann durch Gabe von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure in hoher Dosierung gesenkt werden.
- Das Ergebnis der WAFAC-Studie zeigt, dass durch Vitaminsupplementierung einer AMD vorgebeugt werden kann.
- Auf eine kombinierte Gabe von Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure ist zu achten

LITERATUR

1. Wong WL et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106–16.
2. Colijn et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017;124:1753–63.
3. Korb C et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: Results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1403–1411.
4. Reitmeir P et al. Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age and Ageing* 2017;46:481–6.
5. Williams RA et al. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:514–20.
6. Lim LS et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012;379:1728–38.
7. Ferris FL et al. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:844–51.
8. Shaw PX, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci* 2016;3:196–221.
9. Heesterbeek TJ et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020;40:140–170.
10. Joachim N et al. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2015;122:2482–9.
11. Chakravarthy U et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31.
12. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598–614.
13. Beatty S et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115–34.
14. Rochtchina E, WangJJ, Flood VM, Mitchell P. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:344–6.
15. Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144–67.
16. Schmidt-Erfurth U, et al. 96-Week Results of Intravitreal Aflibercept for Wet AMD. *Ophthalmology* 2014;121:193–201.
17. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31.
18. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1417–36.

19. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Manson JE. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335–41.
20. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309:2005–15.
21. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101–7.
22. Stellungnahme von DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA zu Nahrungsergänzungsmitteln bei AMD. Stand Oktober 2014.
23. Sujak A, Gabrielska J, Grudziński W et al. Lutein and zeaxanthin as protectors of lipid membranes against oxidative damage: the structural aspects. *Arch Biochem Biophys* 1999; 371:301–7.
24. Wong IY, Koo SC, Chan CW. Prevention of agerelated macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2011;31:73–82.
25. Ramakrishnan S et al. Biochemistry of homocysteine in health and diseases. *Indian J Biochem Biophys* 2006 Oct;43(5):275–83.
26. Malinow MR et al. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99(1):178–82
27. Stanger O et al. 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. *Journal für Kardiologie* 2003; 10:190–9.
28. Seddon JM et al. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:201–3.
29. Nowak M et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:764–7.
30. Vine AK et al. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:2076–80
31. Coral K et al. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2006;20:203–7.
32. Kamburoglu G et al. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:565–9.
33. Axer-Siegel R et al. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:84–9.
34. Tawfik A et al. Alterations of retinal vasculature in cystathionine-β-synthase heterozygous mice: a model of mild to moderate hyperhomocysteinemia. *Am J Pathol* 2014;184:2573–85.
35. Huang P et al. Homocysteine and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:10585.
36. Pinna et al. Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *Acta Ophthalmol* 2016;23:126–32.
37. Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine. UpToDate online 2011, version 19.1
38. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med* 2010;77:911–8.
39. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998;316:894–8.
40. Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004;3:4.
41. Doshi SN et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002;105:22–26.
42. Moat SJ, Lang D, McDowell IF et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004;15:64–79.
43. Gopinath B et al. Homocysteine, folate, vitamin B-12, and 10-y incidence of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2013;98:129–35.
44. Siegers CP et al. Poster CAM-EXPO Düsseldorf, 27.4.2013.

Autor

Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G. M. Jünemann
Viselle Augenzentrum Erlangen GmbH
Nägelbachstraße 29 a/b
91052 Erlangen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Erica Smit – adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? **Wie viele Patienten zwischen 65 und 74 Jahren sind derzeit von einer frühen Form der AMD betroffen?**

- 52,8 %
- 24,2 %
- 11,9 %
- 67,5 %
- 15,8 %

? **Was ist Homocystein und wann kann es im Organismus entstehen?**

- Homocystein ist ein toxisches Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels.
- Homocystein ist eine essenzielle Aminosäure und kann daher nicht im Körper gebildet werden.
- Homocystein entsteht als Zwischenprodukt des Glukosestoffwechsels und wirkt als Antioxidans.
- Homocystein ist ein wichtiges Antioxidans, dass dem Körper mit der Nahrung zugeführt werden muss.
- Homocystein ist ein Zwischenprodukt des Vitamin-B₁₂-Stoffwechsels.

? **Welche Folgen können *erhöhte* Homocysteinspiegel haben?**

- Sie senken das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Sie haben keinerlei Auswirkungen auf den Organismus.
- Sie senken das Risiko, an einer AMD zu erkranken.
- Sie verhindern das Auftreten später AMD-Stadien.
- Sie können oxidativen Stress auslösen und das Gefäßendothel schädigen.

? **Ab welchem Homocysteinplasmaspiegel kann von einer gefäßschädigenden Wirkung ausgegangen werden?**

- Ab 5 µmol/l
- Ab 10 µmol/l
- Ab 25 µmol/l
- Ab 50 µmol/l
- Ab 1 mmol/l

? **Welche Effekte traten bei Knock-out-Mäusen auf, bei denen die genetischen Veränderungen einen erhöhten Homocysteinspiegel zur Folge hatten?**

- Neovaskularisationen
- Eine gestörte Blut-Retina-Barriere
- Fortschreitende Veränderungen der retinalen Vasculatur
- Ischämien
- Alle Antworten sind richtig.

? **Welche Zusammenhänge zwischen dem AMD-Risiko und den Plasmaspiegeln von Homocystein sowie Vitamin B₁₂ wurde in Querschnittsanalyse der Blue-Mountains-Eye-Studie von Rochtchina et al. gezeigt?**

- Es gab keinerlei Zusammenhang.
- Niedrige Vitamin-B₁₂-Spiegel und erhöhte Homocysteinspiegel steigerten das Risiko für eine AMD.
- Bei erhöhten Vitamin-B₁₂-Spiegeln und niedrigen Homocysteinspiegeln war das Risiko für eine AMD am größten.
- Nur ein erhöhter Vitamin-B₁₂-Spiegel ging mit einem erhöhten AMD-Risiko einher.
- Nur ein niedriger Homocysteinspiegel ging mit einem erhöhten AMD-Risiko einher.

? **Welcher Zusammenhang besteht zwischen Homocystein, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure?**

- Es besteht kein Zusammenhang.
- Die Vitamine sind an der Synthese von Homocystein beteiligt.
- Nur Vitamin B₆ wird für den Abbau von Homocystein benötigt.
- Die Vitamine Folsäure, B₆ und B₁₂ sind maßgeblich an der Verstoffwechslung von Homocystein beteiligt.
- Nur Folsäure sorgt maßgeblich für die Verstoffwechslung von Homocystein.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was hat die „WAFAC-Studie“ hinsichtlich des klinischen Nutzens einer Supplementierung mit den Vitaminen B₆, B₁₂ und Folsäure bei AMD-Patientinnen gezeigt?

- Eine Vitaminsupplementierung hatte keinerlei Effekte.
- Die Inzidenz einer AMD war nach sieben Jahren um 34 % reduziert.
- Der Homocysteinspiegel war zwar signifikant gesunken, allerdings ohne Auswirkung auf das AMD-Risiko.
- Die Inzidenz einer AMD war nach sieben Jahren um 34 % gestiegen.
- Die meisten Patienten brachen die Vitaminsupplementierung wegen starker Nebeneffekte ab.

? Was ist bei der Vitaminsupplementierung zur Senkung des Homocysteinspiegels zu beachten?

- Die alleinige Gabe von Vitamin B₆ ist ausreichend.
- Die alleinige Gabe von Vitamin B₁₂ ist ausreichend.
- Die alleinige Gabe von Folsäure ist ausreichend.
- Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure sollten gemeinsam und im richtigen Verhältnis zueinander supplementiert werden.
- Vitamin E und Glutathion sollten gemeinsam supplementiert werden.

? Welche Patienten können von einer Supplementierung mit den Vitaminen Folsäure, B₆ und B₁₂ profitieren?

- Patienten mit einem Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und/oder Folsäure
- Patienten mit einem erhöhten Homocysteinspiegel
- Alle Antworten sind richtig.
- Patienten mit einem erhöhten Bedarf an Vitamin B₆, B₁₂ und/oder Folsäure (z. B. bei Dialyse, Krebstherapie)
- Patienten, bei denen von einer ungenügenden Vitaminzufuhr (z. B. durch Kauprobleme/Reduktionsdiäten) auszugehen ist oder die Resorptionsstörungen aufweisen