

Fani Geka
Dr. med.

Offene, monozentrische, kontrollierte, randomisierte Therapiestudie zur Wirksamkeit zweier Vitaminkombinationen bei Hyperhomozysteinämie

Geboren am 23.12.1968 in Dresden

Reifeprüfung am 06.06.1988 in Berlin

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995

Physikum am 04.04.1991 an der RWTH Aachen

Klinisches Studium in Aachen

Praktisches Jahr in Aachen

Staatsexamen am 22.05.1995 an der RWTH Aachen

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. I. Gerhard

Störungen im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methionin können zu einer Hyperhomozysteinämie oder Homozystinurie führen. Die Hyperhomozysteinämie wird als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Cerebralinfarkte, thromboembolische Ereignisse sowie für Arteriosklerose und Osteoporose angesehen. Ebenso werden frühe und späte Schwangerschaftskomplikationen u.a. darauf zurückgeführt.

Untersuchungen des Homozysteins an Sterilitätspatientinnen wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben. Möglicherweise kommt es durch den zytotoxischen Effekt des Homozysteins, bzw. durch dessen prokoagulante und plättchenaggregierende Wirkung, zu Gefäßläsionen oder Thromben im Endometrium und in Folge dessen zu Einnistungsschwierigkeiten, wodurch eine Schwangerschaft verhindert werden könnte. In der vorliegenden Therapiestudie sollte in einem prospektiven Ansatz die für eine Homozysteinsenkung wirksamste Vitaminkombination bei Sterilitätspatientinnen ermittelt werden.

Die Studie wurde als offene, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie im Parallelgruppendesign mit festen Stichprobenumfängen konzipiert. Verglichen wurden zwei verschiedene Vitaminkombinationen, die aus Cofaktoren des Methioninstoffwechsels bestanden oder die Resorption von Cofaktoren unterstützen, mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Hauptzielkriterium war die Veränderung des Homozystein_{6h}-Wertes, gemessen als Differenz der Werte zwischen Abschluß- und Eingangsuntersuchung. Nebenzielkriterien der Wirksamkeit, wie Differenzen der Homozystein_{basal}-Werte, Veränderungen der Serumfette und Serumvitamine, Eintreten einer Schwangerschaft, sowie Sicherheitskriterien, wie das Auftreten unerwünschter Wirkungen und abnormaler Werte im Differentialblutbild wurden definiert.

Zwischen Februar 1995 und Januar 1997 wurden alle Patientinnen der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsfrauenklinik Heidelberg einem Methionin Belastungstest unterzogen. Der Test erfolgte am Zyklusanfang (2.-5. ZT). Das Homozystein wurde morgens und

nüchtern (Homozystein_{basal}), sowie sechs Stunden nach oraler Methioninbelastung (Homozystein_{6h}) gemessen. 0,2 g/kg Körpergewicht Methioninpulver, in 200 ml Orangensaft gelöst wurde von den Patientinnen innerhalb weniger Minuten, im Beisein des Laborpersonals, getrunken. Für die Bestimmung des gesamten Homozysteins im Plasma (freies und proteingebundenes) wurden 3 ml venöses Blut in ein gekühltes EDTA-Röhrchen abgenommen und sofort auf Eis gelegt. Innerhalb von 15 min wurde das Blut bei 3000 RPM, 8 min lang zentrifugiert und bis zur Bestimmung bei -20°C eingefroren. 102 Patientinnen mit einem Homozystein_{basal} > 14 µmol/l und/oder einem Homozystein_{6h} > 25 µmol/l wurden nach Prüfung von Ausschlußkriterien eingeschlossen. Folgende Prüftherapeutika wurden angewandt: Gruppe 1: 100 mg Pyridoxin-HCl (Vitamin B₆), 300 µg Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂) und 5 mg Folsäure täglich, Gruppe 2: 100 mg Pyridoxin-HCl (Vitamin B₆) und 6,3 mg Zink täglich, Gruppe 3: keine Therapie, Kontrollgruppe.

Vor Beginn der Therapie gab es in den drei Gruppen keine unterschiedliche Verteilung hinsichtlich soziodemographischer Daten, klinisch-chemischer, hormoneller oder immunologischer Parameter. Das initiale Homozystein_{basal} war in den drei Gruppen gleich verteilt ($p = 0,2639$). Auch Homozystein_{6h} war im Gruppenvergleich vor Therapie nicht unterschiedlich ($p = 0,6592$). Zwischen Homozystein_{6h} vor Therapie und den Parametern TSH ($r_s = 0,283$, $p = 0,0044$) und Alter ($r_s = 0,246$, $p = 0,012$) wurde eine positive Korrelation ermittelt. Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen Homozystein_{basal} und Folsäure im Serum ($r_s = -0,344$, $p = 0,0005$) bzw. Homozystein_{6h} und Folsäure ($r_s = -0,214$, $p = 0,03$). Ebenfalls negative Korrelationen bestanden zwischen Homozystein_{basal} und Zahl der T-Helfer-Zellen ($r_s = -0,4$, $p = 0,004$), dem Spurenelement Kupfer im Serum ($r_s = -0,26$, $p = 0,009$) und Vitamin B₁₂ im Serum ($r_s = -0,3$, $p = 0,003$).

Zwei Formen der Auswertung wurden angewandt, *per protocol* (protokollgemäßer Studienverlauf) und *intention to treat* (last observation carried forward). Die Gruppengröße in der *per protocol*-Auswertung betrug: Gruppe 1: $n = 17$, Gruppe 2: $n = 20$, Gruppe 3: $n = 21$. Die Gruppengröße nach *intention to treat* betrug jeweils 34 Patientinnen bei Übertragung der Erstwerte.

Hinsichtlich des Hauptzielparameters Δ_{6h} Homozystein konnte keine der Therapien als wirksamste ermittelt werden. Nach *per protocol* war der Unterschied für Δ_{6h} Homozystein mit $p = 0,4732$ ($n = 58$) nicht signifikant. In *intention to treat* war mit $p = 0,8497$ ($n = 102$) der Unterschied für Δ_{6h} Homozystein ebenfalls nicht signifikant.

Einflußfaktoren auf den Zielparameter, im Rahmen von Korrelationsanalysen ermittelt, waren der Body-Mass-Index ($r_s = 0,3758$, $p = 0,0043$) und die Cholesterinwerte ($r_s = 0,2276$, $p = 0,089$). Auch die lineare Regressionsanalyse bestätigte diesen Zusammenhang. BMI und Cholesterin wurden um den Einflußfaktor prämenstruelles Syndrom (PMS) ergänzt. Patientinnen mit PMS zeigten einen um den Faktor 10,3937 (Parameterschätzer) geringeren Therapieerfolg.

Bei der isolierten Betrachtung der Homozystein_{6h}-Werte nach Therapie konnte nach *per protocol* Auswertung ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen der Gruppen ermittelt werden. Patientinnen der Gruppe 1 hatten signifikant niedrigere Homozystein_{6h}-Werte als die übrigen Patientinnen ($p = 0,038$).[?] In der Auswertung nach *intention to treat* konnte kein signifikanter Gruppenunterschied für Homozystein_{6h} nach Therapie festgestellt werden ($p = 0,383$). In Gruppe 1 war das Homozystein_{6h} häufiger auf Normalwerte gesunken als in Gruppe 2 oder in der Kontrollgruppe (?-Test: $p = 0,078$).

Die Folsäurekonzentrationen im Serum waren in Gruppe 1 ($p = 0,0001$; $n = 53$), Vitamin B₆ im Vollblut in Gruppe 2 ($p = 0,0022$; $n = 51$), als Bestandteile der Prüfmedikationen, nach Therapie signifikant höher in den Therapiegruppen als in der Kontrollgruppe. Die Differenzen

für Folsäure (Δ Folsäure: $p = 0,0002$), Vitamin B₁₂ (Δ Vitamin B₁₂: $p = 0,0237$) und Vitamin B₆ (Δ Vitamin B₆: $p = 0,0002$) waren im Vergleich der drei Gruppen signifikant unterschiedlich.

Im Gesamtkollektiv ($n = 102$) wurden im Verlauf der Therapie- bzw. Beobachtungsphase 17 Frauen (16,6%) schwanger. In Gruppe 1 kam es zu sieben (20,6%), in Gruppe 2 zu sechs Schwangerschaften (17,6%), in Gruppe 3 waren es vier (11,7%) Schwangerschaften.

Bei insgesamt drei Patientinnen der Gruppe 1 und 2 kam es zu unerwünschten Wirkungen.

Die vorliegende Studie bestätigt die Hinweise aus der Literatur bezüglich des sinnvollen Einsatzes von Folsäure bei Hyperhomozysteinämie. In zukünftigen Studien muß geklärt werden, welche Bedeutung der Hyperhomozysteinämie im Rahmen der Fertilitätsstörungen zukommt und ob die prophylaktische Folsäuresubstitution bei Kinderwunsch durch die gleichzeitige Gabe von Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ ergänzt werden muß.