



## Homocystein und thromboembolische Erkrankungen

M. Stalder, P.-Y. Lovey, E. Dayer, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten

Die schwere Hyperhomocysteinämie ist eine seltene genetische Störung, die mit dem Fehlen der Aktivität des Enzyms Cystathion- $\beta$ -Synthase zusammenhängt. Sie äussert sich in sehr hohen Homocysteinwerten im Plasma ( $>100 \mu\text{mol/L}$ ) und Urin mit Entwicklungsverzögerung, Osteoporose, thromboembolischer Erkrankung und frühzeitiger Arteriosklerose.

Eine geringfügigere Erhöhung des Plasmahomocysteins findet sich in der Bevölkerung häufig (5-7%). Verschiedene Studien legen den Schluss nahe, dass diese Störung einen unabhängigen Risikofaktor für venöse thromboembolische Erkrankungen darstellt, auf die in diesem Artikel näher eingegangen wird, sowie für arteriosklerotische und kardiovaskuläre Erkrankungen, auf die in diesem Artikel nicht näher eingegangen wird.

### Der Homocysteinestoffwechsel

Homocystein wird durch Cystathion- $\beta$ -Synthase in Cystein umgewandelt, das als Kofaktor Vitamin B6 (Pyridoxin) benötigt. Homocystein kann auch remethyliert werden und damit unter Einwirkung von Methionin-Synthase oder Betain-Homocystein-Methyltransferase Methionin produzieren. Das Methylcobalamin, das aus Vitamin B12 stammt, ist Kofaktor der Methionin-Synthase (Abbildung). Der Folsäuremetabolismus tritt durch die Aktion von Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) als Methylgruppenquelle ein.

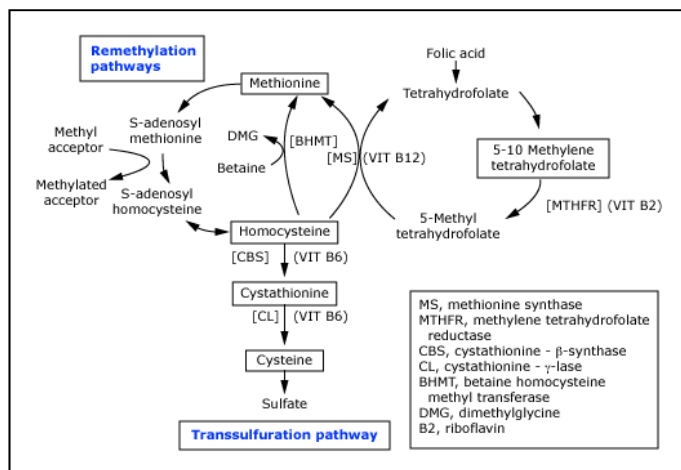


Abbildung : Schema des Homocysteinestoffwechsels

### Ursachen einer Erhöhung des Plasmahomocysteins

- Genetische Veränderung der Enzyme, die am Homocysteinestoffwechsel beteiligt sind. Die häufigste ist eine thermolabile Variante von MTHFR mit verminderter enzymatischer Aktivität, die in Folge eines Austauschs einer Base an Position 677 ihres Gens auftritt. Die homozygote Mutation liegt bei 5-15% der Bevölkerung vor und bewirkt eine mässige Erhöhung des Plasmahomocysteinspiegels um ca. 25%.
- Mangel an Vitamin B6, B12 oder Folsäure (B9)
- Bestimmte Medikamente: Fibrate, Cholesterinsenker, Antiepileptika, Methotrexat, Theophyllin, Metformin
- Bestimmte Substanzen: Nikotinsäure (Tabakrauch)
- Bestimmte Erkrankungen: chronische Niereninsuffizienz, Diabetes, Hypothyreose.

### Analyseprinzip

In unserem Labor wird die quantitative Bestimmung von Homocystein im Plasma (EDTA-Blut) mit Immunonephelometrie vorgenommen; dabei werden durch monoklonale Antikörper sensibilisierte Latexpartikel verwendet und ein Vergleich mit einer Standardkurve mit bekannten Konzentrationen gemacht.

#### Referenzbereich für thromboembolische Erkrankungen:

4,0-15,0  $\mu\text{mol/L}$  ( $\pm 3$  Standardabweichungen) mit einem VK von 5-8%.

Es wird zwischen leichter (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), mittelstarker (30-100  $\mu\text{mol/L}$ ) und starker ( $>100 \mu\text{mol/L}$ ) Hyperhomocysteinämie unterschieden.

### Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und venösen thromboembolischen Erkrankungen

Es wurden zahlreiche Studien vom Typ Fall-Kontrolle durchgeführt, die einen Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie (Konzentration mehr als 2 Standardabweichungen über dem Mittelwert der Kontrollgruppe) und thromboembolischen Erkrankungen mit einer Odds Ratio von 2,5-2,95 zeigen [1]. Die Hyperhomocysteinämie scheint auch ein Risikofaktor für das Wiederauftreten einer Venenthrombose zu sein [2]. Prospektive Populationsstudien, in denen der Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und Auftreten von thrombotischen Ereignissen untersucht wird, zeichnen ein weniger einheitliches Bild [3].

### Empfehlungen für Screening und Behandlung

- Die Bestimmung des Homocysteinplasmaspiegels kann bei venösen thrombotischen Ereignissen nach Ausschluss aller anderen möglichen Erklärungen gerechtfertigt sein.
- Bei Hyperhomocysteinämie muss man sich versichern, dass ein Mangel an Vitamin B12, B6 oder Folsäure (B9) oder eine andere Ursache für Hyperhomocysteinämie (Medikamente, Erkrankungen usw.) ausgeschlossen werden können.
- Nach Ausschluss der oben genannten Gründe kann es bei Hyperhomocysteinämie bei Patienten mit venösem thrombotischen Ereignis angezeigt sein, eine Multivitamin supplementierung vorzunehmen (Folsäure (1 mg/Tag), Vitamin B6 (10 mg/Tag) und Vitamin B12 (0,4 mg/Tag) per os) und die Wirkung auf den Homocysteinspiegel nach 6- bis 8-wöchiger Behandlung zu kontrollieren.
- Die Frage der Indikation einer längeren Antikoagulation nach venösem thromboembolischem Ereignis bei einem Patienten mit persistierender Hyperhomocysteinämie bleibt offen.

### Material

Monovette EDTA 2,7 mL (rot): auf Eis oder zentrifugiert innerhalb von einer Stunde und Plasma-EDTA senden  
LA Position: 8616.00, 60 Punkte

### Referenzen

- [1] M. den Heijer et al. Hyperhomocysteinemia and Venous Thrombosis: A Meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80:874-7
- [2] S. Eichinger et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80:566-9
- [3] J. Frederiksen et al. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004;104:3046-51

### Kontaktpersonen

Dr. Michèle Stalder [michele.stalder@ichv.ch](mailto:michele.stalder@ichv.ch)  
Dr. Pierre-Yves Lovey [pyves.lovey@ichv.ch](mailto:pyves.lovey@ichv.ch)  
Dr. Eric Dayer [eric.dayer@ichv.ch](mailto:eric.dayer@ichv.ch)