

Homocysteïnespiegel en cardiovasculair risico

In de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement komen volgens de SCORE-risicofunctie patiënten met een 10-jaarsrisico van 20% of meer op cardiovasculaire ziekte of sterfte in aanmerking voor preventieve medicamenteuze behandeling (antihypertensiva en/of cholesterolverlagers).¹ Deze risicofunctie is gevalideerd tot een leeftijd van 70 jaar en gaat uit van de klassieke risicofactoren: leeftijd, geslacht, rookstatus, systolische bloeddruk en cholesterolratio. Volgens de toelichting bij de standaard ligt het in de lijn der verwachting dat het risico van 70-plussers minstens gelijk is aan dat van 70-jarigen.

Echter, op hogere leeftijd verandert bijvoorbeeld de mate waarin de systolische bloeddruk het cardiovasculair risico beïnvloedt. Op zeer hoge leeftijd blijkt uit de Leiden 85-plus Studie zelfs dat de klassieke risicofactoren en bijbehorende risicofuncties het cardiovasculair risico niet meer adequaat voorspellen.² Er is dan ook veel onderzoek gaande naar de mogelijkheden om op basis van andere factoren, zoals biomarkers, het cardiovasculaire risico beter te voorspellen, zeker op hogere leeftijd. Een van deze biomarkers is het aminozuur homocysteïne.

HOMOCYSTEÏNE EN CARDIOVASculaire ZIEKTE

Verscheidende epidemiologische onderzoeken hebben laten zien dat een matig verhoogde homocysteïnespiegel geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten,³⁻⁵ zelfs tot op hoge leeftijd.^{2,6} De homocysteïnespiegel identificeert bij ouderen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis nauwkeurig degenen met een verhoogd risico.² Het verlagen van de homocysteïnespiegel met foliumzuur heeft echter geen effect op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.^{7,8} Er is dus geen duidelijke causale relatie tussen een hoge homocysteïnespiegel en het cardiovasculaire risico. Mogelijk is er een nog onbekende (combinatie van) factor(en) die zowel de homocysteïnespiegel beïnvloedt als het cardiovasculaire risico. Dit roept de vraag op welke waarde homocysteïne dan nog heeft als cardiovasculaire risicopredictor.

HOMOCYSTEÏNE VOORSPELT BEHANDELEFFECT

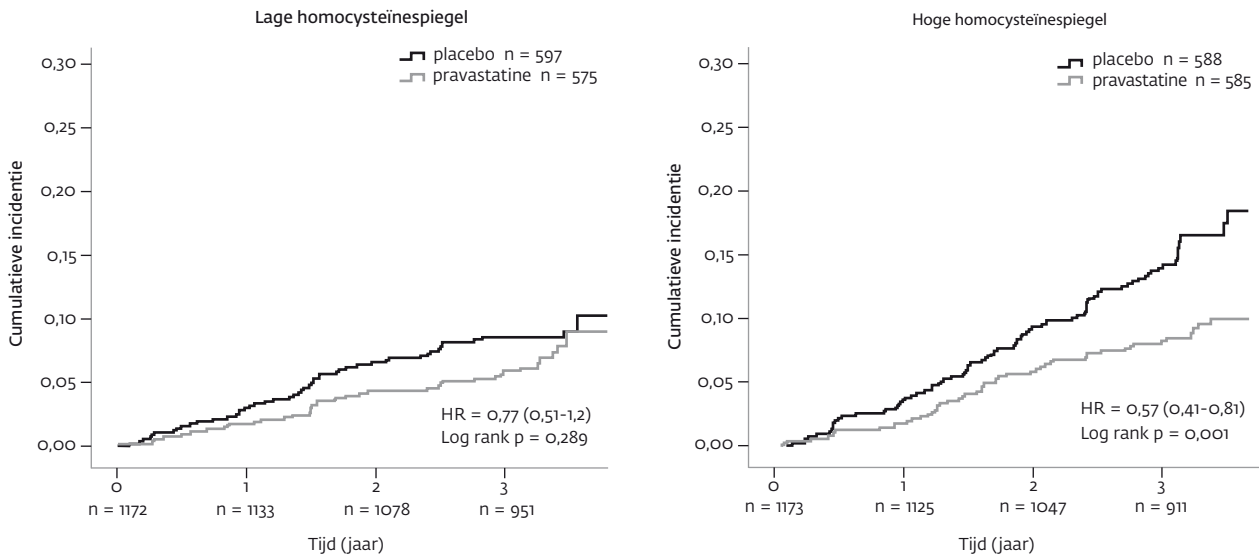
Om als huisarts preventieve cardiovasculaire medicatie te adviseren aan patiënten, is naast het voorspelde absolute cardiovasculaire risico, ook het voorspelde behandeffect van belang. In de PROSPER study⁹ voorspelden wij onlangs het cardiovasculaire risico op basis van homocysteïnespiegels en beschreven wij de verschillen in behandeffect met

pravastatine.¹⁰ PROSPER is een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek onder ouderen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis of met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten, naar het effect van preventieve behandeling met pravastatine (n = 3522, leeftijd 70-82 jaar, 1765 mannen, gemiddelde follow-up tijd 3,2 jaar). Nadat eerdere onderzoeken hebben laten zien dat een verhoogde homocysteïnespiegel geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten op hogere leeftijd, zijn alsnog in de biobank baselinemonsters homocysteïnespiegels bepaald. De verdeling van deelnemers met en zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis was gelijk over de groepen met lage, gemiddelde en hoge homocysteïnespiegel, gemiddeld had 48% een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Deelnemers met een hoge homocysteïnespiegel hadden een 1,8 maal grotere kans op het krijgen van al dan niet fatale coronaire hartziekten dan deelnemers met een lage homocysteïnespiegel (HR 1,8; 95%-BI 1,2 tot 2,5), ook wanneer er gecorrigeerd werd voor cardiovasculaire voorgeschiedenis, klassieke risicofactoren, diabetes, CRP en nierfunctie. De [figuur] toont dat in de groep met een lage homocysteïnespiegel pravastatine geen effect had op de cumulatieve incidentie van al dan niet fatale coronaire hartziekten; in de hoge homocysteïnegroep is wel een behandeldefect van pravastatine zichtbaar (HR 0,57; 95%-BI 0,41 tot 0,81). In de groep met een lage homocysteïnespiegel was het absolute risico op al dan niet fatale coronaire hartziekten in de placebogroep 8,2% en in de pravastatinegroep 6,7%. In de groep met een hoge homocysteïnespiegel daalde het absolute risico op al dan niet fatale coronaire hartziekten bij het gebruik van pravastatine met 6,7% van 15,9% in de placebogroep tot 9,2% in de pravastatinegroep. Dit betekent dat vijftien mensen met een hoge homocysteïnespiegel behandeling behoeven met pravastatine gedurende 3,2 jaar om één extra al dan niet fatale coronaire hartziekte te voorkomen. In de groep met een lage homocysteïnespiegel moesten 65 mensen gedurende 3,2 jaar behandeld worden om hetzelfde resultaat te behalen. De multiplicatieve interactieterm (pravastatinebehandeling x homocysteïnespiegel) was niet significant (p = 0,10), het valt dus niet met zekerheid te zeggen dat een behandeling met pravastatine een grotere risicoreductie geeft bij hoge dan bij lage homocysteïnespiegels. Toch blijft overeind dat zelfs bij een gelijk relatief behandeffect behandeling in de hoogrisicogroep de grootste absolute risicoreductie geeft, omdat in deze groep nu eenmaal het absolute aantal te voorkomen incidenten het hoogste is.

Met de homocysteïnespiegel kunnen dus ouderen geselecteerd worden die niet alleen een hoog risico hebben op al dan niet fatale coronaire hartziekten, maar bij wie ook met pravastatine de grootste reductie in het absolute risico behaald kan worden.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden: dr. Y.M. Drewes, jurist, arts Maatschappij en Gezondheid en onderzoeker; R.K.E. Poortvliet, huisarts en onderzoeker • Correspondentie: y.m.drewes@lumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Figuur Cumulatieve incidentie van al dan niet fatale coronaire hartziekten in relatie tot pravastatinegebruik, gestratificeerd voor homocysteïnespiegel op baseline



MAAR HOMOCYSTEÏNE IS GEEN OORZAAK

Hoewel homocysteïne cardiovasculaire ziekte en behandel-effect voorspelt, lijken huisartsen het niet vanzelfsprekend te vinden om homocysteïne te bepalen, omdat er geen oorzakelijk verband is. Het invoeren van een dergelijke omslag in denken kost tijd. Dat hebben we ook gezien bij de invoering van de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Toen kostte het veel tijd om de omschakeling in het denken te bereiken dat het cardiovasculaire risico bepaalt of medicamenteuze behandeling zinvol is en niet zozeer de (hoogte van de) afzonderlijke risicofactoren: bij patiënten met een cardiovasculair risico groter dan 20% is het volgens de SCORE-tabel zinvol om het gehele palet aan cardiovasculaire medicatie te geven, zonder het behandel-effect af te meten aan de bloeddruk of het cholesterolgehalte (mits de systolische bloeddruk > 140 mmHg en het LDL > 2,5 mmol/l). Zelfs al hebben patiënten geen absoluut verhoogd LDL-cholesterol (maar wel boven de behandelstreefwaarde van 2,5 mmol/l), dan zijn cholesterolverlagers voor deze groep patiënten met verhoogd risico toch een zinvolle toevoeging.

Bij homocysteïne moet het causale denkkader losgelaten worden: een verlaging van de homocysteïnespiegel geeft geen verlaging van het cardiovasculaire risico, maar toch kan een homocysteïnebepaling gebruikt worden om het cardiovasculaire risico en eventuele behandel-effect te voorspellen. Het gebruik van een marker om risico's te schatten, zonder causaal verband tussen de marker en de ziekte, gebeurt overigens wel vaker: nicotinevlekken op de vingers zijn een goede risico-indicator voor longkanker en hart- en vaatziekten, terwijl het schoonboenen van nicotinevlekken natuurlijk geen enkel risicoverlagend ef-

fect heeft. Homocysteïne is, net als nicotinevlekken, geen etiologische factor, maar wel een goede predictor. Op basis van een niet-etologische factor kan dus een groep patiënten geselecteerd worden met een verhoogd cardiovasculair risico die het meeste baat heeft bij preventieve cardiovasculaire behandeling met pravastatine. Met deze epidemiologische benadering kunnen in de toekomst andere nieuwe cardiovasculaire risicofactoren geïdentificeerd worden, zonder dat er een causaal verband aan ten grondslag hoeft te liggen.

Gezien de tijd die het gekost heeft om de omslag in het denken te bewerkstelligen bij de invoering van de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement, vinden causale, direct gerelateerde risicofactoren waarschijnlijk makkelijker hun weg naar de praktijk van alle dag. De nieuwe biomarkers N-terminal pro-brain natriuretic peptide en troponine T – beide markers van schade aan het hart, waarnaar op dit moment veel onderzoek plaatsvindt – zijn hiervan goede voorbeelden. Als het voorspelde behandel-effect van deze nieuwe biomarkers gelijk is aan de voorspellende waarde van homocysteïne, zullen deze nieuwe biomarkers meer aanspreken in de huisartsenpraktijk en daardoor eenvoudiger te implementeren zijn. Een keuze voor deze direct gerelateerde biomarkers boven een epidemiologische biomarker als homocysteïne, moet echter op basis van absolute risicoreductie en number needed to treat gemaakt worden en niet (alleen) op basis van de eenvoudige logica uit het causale denkkader. ■

LITERATUUR

Zie www.henw.org, rubriek Commentaar.