

- 11 De Bree A, Verschuren WMM, Blom HJ, De Graaf-Hess A, Trijbels FJM, Kromhout D. The homocysteine distribution: (Mis)judging the burden. *J Clin Epi* 2001;54:462-9.
- 12 Blom HJ, Verhoef P. Hyperhomocysteinemia, MTHFR and risk of vascular disease. *Circulation* 2000;101:E171.
- 13 Clarke R. An overview of the homocysteine-lowering clinical trials. In: Robinson K, ed. *Homocysteine and vascular disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:411-27.
- 14 Bostom AG, Garber C. Endpoints for homocysteine-lowering trials. *Lancet* 2000;355:511-2.
- 15 Thomas S, Van der Weijden T, Van Drenth BB, Haverkort AFM, Hooi JD, Van der Laan JD. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
- 16 Boers GH, Yap SH, Naughten E, Wilcken B. Treatment in homocystinuria: biochemical and clinical effects. In: Robinson K, editor. *Homocysteine and vascular disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:387-409.
- 17 Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 18 Van Guldener C, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelial dysfunction. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:281-9.
- 19 Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia M, Bond G, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-6.
- 20 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
- 21 Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000; publicatienummer 2000/21.
- 22 Voedingsraad. Rapport 'Nederlandse Voedingsnormen', tweede herziene druk. Den Haag, 1992.
- 23 CBO/Nederlandse Hartstichting: Herziening richtlijn hoge bloeddruk. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2000.
- 24 Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
- 25 Brussaard JH, Löwik MRH, Van den Berg H, Brants HAM, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:S46-50.
- 26 Wiersma Tj. Het Gezondheidsraadrapport 'Risico's van foliumzuurverrijking': die niet waagt, die niet wint. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1282-5.

Behandeling van matig verhoogde homocysteïnespiegels is prematuur

Tj Wiersma, WJ Assendelft namens het Nederlands Huisartsen Genootschap

Inleiding

In 2001 verscheen het rapport *Homocysteïne en hart- en vaatziekten* van de Nederlandse Hartstichting; hierin is de medisch-wetenschappelijke kennis over deze materie duidelijk en betrekkelijk volledig op een rij gezet.¹ Van Binsbergen, Verschuren en Blom geven in hun artikel een toelichting op dit rapport.² Ook de opstellers van het rapport achten conform de NHG-Standaard Cholesterol de stelling verdedigbaar dat het te vroeg is voor behandeling van hyperhomocysteinemie met foliumzuur. Tot dusverre ontbreken immers interventieonderzoeken op harde klinische eindpunten. Toch presenteren ze alvast wel een protocol dat preludeert op de resultaten van de lopende trials. De praktiserend arts wordt hiermee voor de vraag gesteld of hij er verstandig aan doet opsporing en behandeling van personen met een verhoogd serumhomocysteïnegehalte het voordeel van de twijfel te geven. Het NHG vindt dat om een aantal redenen vooralsnog niet wenselijk.

Auteursgegevens

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht; dr. Tj. Wiersma, senior wetenschappelijk medewerker en dr. W.J.J. Assendelft, hoofd afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschapsbeleid.
Correspondentie: renw@nhg-nl.org

De kern

- ▶ Een verhoogd homocysteïnegehalte is een risicofactor voor hart- en vaatziekten; of het hart- en vaatziekten veroorzaakt, is onduidelijk.
- ▶ Het nut van behandeling bij een verhoogd homocysteïnegehalte met foliumzuur is nog niet bewezen.
- ▶ Bepaling van het serumhomocysteïnegehalte bij patiënten is vooralsnog niet wenselijk.

Homocysteïne en hart- en vaatziekten

Het verband tussen het homocysteïnegehalte en de kans op hart- en vaatziekten werd het eerst onderkend toen bleek dat mensen met zeer hoge homocysteïnespiegels ten gevolge van erfelijke enzymdeficiënties relatief frequent en vaak al op jonge leeftijd hart- en vaatziekten krijgen. Verlaging van de homocysteïnespiegel met hoge doseringen vitamine B₆ – al dan niet in combinatie met foliumzuur, betaïne of een methionine-arm dieet – bleek in deze groep de kans op hart- en vaatziekten in vergelijking met een historische en onbehandelde controlegroep met een factor 5 tot 10 te reduceren.³

Het feit dat de afname van het aantal vasculaire incidenten veel groter is dan op grond van de hoogte van de homocysteïnespiegel

kan worden verwacht, vormt echter een aanwijzing dat er meer factoren in het spel zijn. De homocysteïnespiegel bleef ook in de behandelde groep nog steeds enkele malen hoger dan de in het rapport gehanteerde normaalwaarden van hoogstens 15 $\mu\text{mol/l}$. Ook zijn de resultaten in dit onderzoek overwegend met andere middelen dan het in het rapport aangeraden foliumzuur behaald. Behandelingsresultaten behaald bij mensen met zeer hoge homocysteïnespiegels kunnen niet zo maar geëxtrapoleerd worden naar mensen met matige verhoogde waarden.

Observationele onderzoeken laten zien dat er ook bij lagere homocysteïnewaarden een relatie bestaat tussen de hoogte van de spiegels en de kans op hart- en vaatziekten. Anders dan de opstellers van het rapport in hun argumentatie voor het nu reeds starten met behandeling beweren, is het feit dat dit verband – overigens veel minder sterk – ook in de prospectieve onderzoeken kon worden waargenomen, geen geldig argument voor de aanwezigheid van een causale relatie. Voor het aannemelijk maken hiervan zijn meer componenten nodig.⁴ Evenmin draagt deze observatie bij aan de realiteit van de verwachting dat homocysteïne-verlagende behandeling een klinisch gunstig effect zal hebben op de kans op hart- en vaatziekten. Over de wijze waarop homocysteïne zou kunnen leiden tot vaatwandbeschadiging, zijn tot dusverre alleen hypothetische mechanismen gepostuleerd. Het is ook mogelijk dat matige homocysteïne-erhoging een (vroeg) uitingvorm is van vasculaire pathologie – en dus eerder gevolg dan oorzaak is – of dat beide veroorzaakt worden door een onbekende derde factor.⁵

Conclusie

De geschiedenis van de medische wetenschap kent vele voorbeelden van aanvankelijk veelbelovende therapieën die later onwerkzaam zijn gebleken omdat de werkelijkheid complexer bleek dan werd verwacht. Een fraai en recent voorbeeld betreft de hooggespannen verwachtingen over de gunstige effecten van oestrogensuppletie op het voorkómen van hart- en vaatziekten. Ook daar was er observationeel onderzoek dat wees op verminderd voorkomen van deze aandoeningen bij oestrogeengebruiksters en experimenteel onderzoek liet zien dat er gunstige veranderingen op intermediaire eindpunten als cholesteroloratio's waren. De HERS-trial verwees echter deze verwachtingen naar het rijk der fabelen.⁶ 'Het experiment verslaat de observatie', zo luidde destijds de veelzeggende ondertitel van het begeleidend commentaar.⁷ Een voorbeeld uit de voedingshoek betreft de verwachtingen van de bijdrage van beperking van de zoutinname aan de preventie en behandeling van zwangerschapstoxicose. Deze adviezen zijn onwerkzaam gebleken en worden inmiddels afgeraden.⁸

Weliswaar is de gedachte dat het gebruik van foliumzuur via verlaging van de homocysteïnespiegel kan resulteren in een vermindering van het aantal hart- en vaatziekten in overeenstemming met het merendeel van de beschikbare feiten, maar dat betekent nog niet dat we uitspraken kunnen doen over de waarschijnlijk-

heid dat dit deze keer in werkelijkheid inderdaad het geval zal zijn. Verwachtingen hieromtrent zijn uitsluitend subjectief.

Vooralsnog doet de huisarts er naar de overtuiging van het NHG verstandig aan niet vooruit te lopen op de uitkomst van lopende trials die uitsluitsel moeten geven over de baten van foliumzuurgebruik op klinische eindpunten. We moeten patiënten geen preventieve behandelingsmogelijkheden voorstellen waarvan we zelfs bij benadering de opbrengst niet kennen, maar die intussen wel onnodige ongerustheid en extra werk opleveren. Het principe 'in dubio abstine' is al jaren hoeksteen van het huisartsgeneeskundig handelen,⁹ en dat geldt ook voor de behandeling van verhoogde homocysteïnespiegels.¹⁰ Er valt bovendien nog genoeg te doen aan het optimaliseren van risicofactoren als roken, hypertensie en hypercholesterolemie waarvan de baten wél vaststaan.

Literatuur

- 1 Nederlandse Hartstichting. Homocysteïne en hart- en vaatziekten. Een publicatie van de Nederlandse Hartstichting over de diagnostiek, opsporing, behandeling en epidemiologie van hyperhomocysteïnemie in relatie tot hart- en vaatziekten. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2001.
- 2 Van Binsbergen JJ, Verschuren WMM, Blom HJ. Hyperhomocysteïnemie: opsporen en behandelen? *Huisarts Wet* 2002;45(8):406-9.
- 3 Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine b-synthase deficiency: effects of homocysteïne-lowering therapy. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:335-40.
- 4 Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteïne-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:341-8.
- 5 Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteïne and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000;72:315-23.
- 6 Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 7 Pettitti DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention. Experimentation trumps observation [editorial]. *JAMA* 1998;280:650-2.
- 8 Delemarre FMC, Franx A, Knuist M, Steegers EAP. Natriumgebruik tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2132-7.
- 9 Rutten G, Thomas S, Van der Voort H. Standaarden: ontwikkeling en actualisering. In: Rutten GEHM, Thomas S. NHG-Standaarden voor de huisarts. Utrecht: Bunge, 1993.
- 10 Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ïne and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.