

## Ingezonden

### Reactie op het rapport "Homocysteïne en hart- en vaatziekten" van de Nederlandse Hartstichting

M.R. FOKKEMA<sup>1</sup>, J.J. van DOORMAAL<sup>2</sup>, D-J. REIJNGOUD<sup>1</sup> EN F.A.J. MUSKIET<sup>1</sup>

De Nederlandse Hartstichting (NHS) heeft onlangs een advies uitgebracht inzake de diagnostiek, opsporing, behandeling en epidemiologie van hyperhomocysteinemie (HHcy) in relatie tot hart- en vaatziekten (HVZ) (1). De aanleiding hiervoor was de publiciteit omtrent de Internationale Homocysteïne Metabolisme Conferentie (Nijmegen 1998) en de "... daaruit voortvloeiende onzekerheid over de vraag of, en zo ja in welke mate, homocysteïne (Hcy) beschouwd moet worden als risicofactor voor HVZ...". Hcy is een intermediair in het metabolisme van het essentiële aminozuur methionine. Meerdere meta-analyses hebben een associatie aangetoond tussen enerzijds een verhoogde plasma-Hcy en anderzijds arteriële occlusie in hart, hersenen en ledematen, en veneuze trombose (2, 3). Eveneens zijn associaties gevonden met diverse zwangerschapcomplicaties en verminderde cognitie op latere leeftijd (4, 5). HHcy wordt gedefinieerd als een verhoogde nuchtere Hcy, en/of een verhoogde absolute Hcy-piekwaarde (postload-Hcy), en/of een verhoogde absolute Hcy-stijging ten opzichte van de nuchtere waarde (postload-Hcy-verschil) na een methioninebelastingstest. Plasma-Hcy-concentraties zijn afhankelijk van genetische factoren, van de nierfunctie en van de foliumzuur-, vitamine B<sub>12</sub>- en vitamine B<sub>6</sub>-status. De concentraties kunnen in de meeste gevallen worden verlaagd door suppletie van foliumzuur, al dan niet in combinatie met vitamine B<sub>12</sub> en vitamine B<sub>6</sub> (6). Het is echter nog niet bewezen dat hiermee een verlaging van de kans op HVZ wordt verkregen. De werkgroep van de NHS stelt echter terecht dat de medische wetenschap er reeds vanuit gaat dat HHcy kan bijdragen tot het individuele HVZ-risico en probeert met haar rapport een eenduidig beleid te creëren voor de diagnostiek en behandeling van HHcy.

*Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde<sup>1</sup> en Interne Geneeskunde<sup>2</sup>, Academisch Ziekenhuis Groningen*

Correspondentie: Mw. Drs. M.R. Fokkema, Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen, CMC-V, kamer Y1.165, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen  
e-mail: m.r.fokkema@path.azg.nl

#### Aanbevelingen Werkgroep Homocysteïne

De werkgroep is van mening dat patiënten die bekend zijn met HVZ en personen met een hoog risico dienen te worden onderzocht op HHcy. De hoog-risicogroep bestaat uit personen die in de komende tien jaar volgens de risicotabel in de Herziening Richtlijn Hoge Bloeddruk 2000 (7) een absoluut HVZ-risico hebben van 20% of hoger, met inachtneming van de volgende risicofactoren: leeftijd, geslacht, roken, diabetes, systolische bloeddruk en de ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol. Inzake de diagnostiek van HHcy wordt aanbevolen om een grens van 15 µmol/l voor een nuchtere Hcy te hanteren. Voorts wordt aanbevolen om, met enige terughoudendheid, alleen bij patiënten met een hoog risico op een vasculair accident en voor wie men HHcy als risicofactor wil uitsluiten, een methioninebelastingstest te overwegen. Bij deze test wordt een oplaaddosis methionine ingenomen (100 mg/kg lichaamsgewicht) na een nuchtere bloedafname en wordt 6 uur na de test opnieuw een bloedmonster afgenomen voor een postload-Hcy bepaling. HHcy wordt vervolgens eveneens vastgesteld in personen met een postload-Hcy > 55 µmol/l, of een postload-Hcy-verschil van > 30 µmol/l. Aanbevolen wordt om personen met een nuchtere Hcy > 15 µmol/l stapsgewijs te behandelen met foliumzuur in doseringen van 0,5, 1 en vervolgens 5 mg/dag, totdat de nuchtere Hcy is gedaald beneden 12 µmol/l (streefwaarde voor behandeling). Voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie wordt 1-5 mg foliumzuur per dag aanbevolen. Bij een chronische behandeling wordt aangeraden om de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel jaarlijks te controleren en een tekort te suppleren. Indien tevens een verhoogde postload-Hcy of postload-Hcy-verschil is vastgesteld kan vitamine B<sub>6</sub> aan de behandeling worden toegevoegd in doseringen van bijvoorbeeld 50 mg/dag. In zeldzaam voorkomende refractaire gevallen van HHcy verdient het aanbeveling betaine-anhydricum (2x3 g/dag) voor te schrijven.

#### Indicaties voor het verrichten van diagnostiek

Naast de indicaties genoemd door de NHS, stellen wij voor om HHcy-onderzoek eveneens te overwegen bij alle patiënten met diabetes mellitus en patiënten met een aneurysma aortae abdominalis, aangezien

deze patiënten volgens de meest recente versie van de "National Cholesterol Education Program" (de Amerikaanse tegenhanger van de Nederlandse CBO Consensus Cholesterol) ook tot de hoog-risico-groep gerekend moeten worden (8). HHcy-onderzoek zou bovendien overwogen kunnen worden bij patiënten met een sterke familiale predispositie voor premature atherosclerose of arteriële vaatafsluitingen, met name indien de klassieke cardiovasculaire risicofactoren ontbreken (9).

### Diagnostiek en streefwaarde bij behandeling

De NHS heeft gekozen voor een nuchtere Hcy-grenswaarde, gebaseerd op Hcy-referentiewaarden "waarover internationaal enige consensus is bereikt". Deze komt ongeveer overeen met de gemiddelde P97,5 (gemiddelde + 2SD) uit 12 studies uitgevoerd in verschillende landen (10) en met de P95 uit de Europese COMAC-studie (11). De postload-Hcy-grenswaarde van 55  $\mu\text{mol/l}$  is gebaseerd op de P90 van postload-Hcy waarden van 500 controlepersonen uit Nederland in de leeftijd van 20-65 jaar. De herkomst van de grenswaarde voor de postload-Hcy-verschillen is onduidelijk, omdat de aangehaalde bron (12) geen referentiewaarden en aanbevelingen geeft voor postload-Hcy-verschillen. Concluderend hanteert de werkgroep grenswaarden voor een nuchtere-Hcy, postload-Hcy en postload-Hcy-verschil uit verschillende bronnen, die eveneens verschillende percentielen gebruiken voor de grenswaarde. Het gevaar hierbij is het ontstaan van discrepanties door niet-overeenstemmende sensitiviteit van elk van de gehanteerde diagnostische criteria. Dit kan geïllustreerd worden door het gebrek aan toegevoegde waarde van de postload-Hcy. Met de voorgestelde grenswaarden voor een nuchtere Hcy van 15  $\mu\text{mol/l}$  en een postload-Hcy-verschil van 30  $\mu\text{mol/l}$  is er geen behoefte meer aan een additionele grens voor een postload-Hcy van 55  $\mu\text{mol/l}$ , omdat alle personen met een postload-Hcy > 45  $\mu\text{mol/l}$  reeds een HHcy hebben op basis van een verhoogde nuchtere Hcy en/of een postload-Hcy-verschil. Voorts zijn de indicaties voor een methioninebelastingstest niet eenduidig, waardoor in de diagnostiek van HHcy een zekere mate van willekeur ontstaat.

Normaliter worden referentiewaarden, volgens de richtlijnen van de International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; (13)), opgesteld aan de hand van de P97,5 van schijnbaar gezonde personen. Referentiewaarden voldoen echter niet indien we te maken hebben met een alom aanvaard, en vermijdbaar, hoog risico op ziekte. In dergelijke gevallen wordt idealiter een grenswaarde per consensus vastgesteld aan de hand van de relatie van de betreffende parameter met het absolute risico, met inachtneming van de andere risicofactoren, zoals onder andere is toegepast bij de Consensus Cholesterol (14). Hoewel de werkgroep de relatie tussen Hcy en HVZ-risico zeer waarschijnlijk acht, vormt risico echter niet de basis voor de diagnostiek, doch louter voor de streefwaarde. Deze streefwaarde bedraagt < 12  $\mu\text{mol/l}$  en is gebaseerd op de laagst aangetroffen P80-tHcy-waarde uit Nederlandse populaties. Het gebruik van een P80-waarde komt voort uit de Europese patiënt-controle-studie, de

zogenaamde COMAC-studie, waarin bleek dat er een aanzienlijke risicostijging optrad vanaf 12  $\mu\text{mol/l}$ . Deze waarde kwam min of meer toevallig overeen met de P80 van de betreffende studiepopulatie. Daarmee is echter niet de P80 gerelateerd aan risico, want de P80-waarden van verscheidene populaties kunnen sterk verschillen, o.a. door voedingsverschillen.

De keus om verschillende grenswaarden te hanteren voor de diagnostiek en de behandeling leidt tot het ontstaan van een "grijs gebied" in het 12-15  $\mu\text{mol/l}$  bereik. Personen met een waarde tussen de 12 en 15  $\mu\text{mol/l}$  bij de diagnostiek worden ondanks hun verhoogd risico niet behandeld, terwijl bij eenzelfde waarde aangetroffen tijdens de behandeling een intensievere behandeling zal volgen teneinde het behandelingsdoel van 12  $\mu\text{mol/l}$  te bereiken. Een gelijke redenering is van toepassing op de postload-Hcy, waarbij de gehanteerde grenswaarde van 55  $\mu\text{mol/l}$  gebaseerd is op een referentiewaarde, terwijl de COMAC-studie ook voor een postload-Hcy een streefwaarde (38  $\mu\text{mol/l}$ ) aanreikt, die gebaseerd is op een verhoogd relatief HVZ-risico. Het verdient ons inziens de voorkeur om voor de diagnostische grenswaarde en het behandelingsdoel één enkele waarde gebaseerd op relatief risico te hanteren, zoals voorgesteld door de "American Heart Association" (AHA) (9). Inzake de hoogte van de gehanteerde streefwaarde valt op dat de werkgroep tot een waarde van 12  $\mu\text{mol/l}$  komt, terwijl de AHA een waarde van 10  $\mu\text{mol/l}$  adviseert. Beiden zijn gerelateerd aan het relatieve risico, waarbij de Amerikanen zich baseren op meerdere studies, waaronder de COMAC, en de werkgroep zich louter baseert op de COMAC. Hieraan kan worden toegevoegd dat de 10- $\mu\text{mol/l}$ -grens van de AHA nagenoeg naadloos aansluit met de P97,5 van de nuchtere Hcy (i.e. 9,3  $\mu\text{mol/l}$ ) van schijnbaar gezonde personen die gesuppleerd waren met foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub> en vitamine B<sub>6</sub> (15). Met andere woorden, de door de AHA voorgestelde grenswaarde, gebaseerd op risico, komt goed overeen met een behandelingsdoel dat bij vrijwel alle (i.e. 97,5%) gezonde personen gehaald kan worden. Hanteren van deze grens voor de nuchtere Hcy heeft als bijkomend voordeel dat de methioninebelastingstest nagenoeg geen toegevoegde waarde meer heeft ter opsporing van HHcy (15).

### Behandeling van hyperhomocysteinemie

De werkgroep stelt voor de behandeling van HHcy een vrij omslachtig behandelingsschema voor en geeft geen onderbouwing voor de voorgestelde doseringen. Van foliumzuursuppletie studies is bekend dat doseringen van 1 of 5 mg/dag geen groter effect hebben op plasma Hcy dan 0,5 mg/dag (6). Strikt genomen kan overtuigingskracht in dezen alleen ontleend worden aan het percentage personen dat na twee maanden 0,5 mg/dag nog baat heeft bij hogere doseringen. Hierover zijn echter geen gegevens beschikbaar. De werkgroep stelt voor om de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel jaarlijks te controleren en te suppleren bij een tekort. Overwegende de problematiek bij de diagnostiek van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie (16), de veiligheid van vitamine B<sub>12</sub>-supplementen, de additionele

7% Hcy-reductie (6) en het vermijdbaar risico van het maskeren van een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie door foliumzuursuppletie lijkt co-suppletie met vitamine B<sub>12</sub> reeds gerechtvaardigd bij aanvang van de therapie. Ook is het niet duidelijk geworden waarom aanbevolen wordt om vitamine B<sub>6</sub> te suppleren indien tevens een abnormale postload-Hcy en/of abnormaal postload-Hcy-verschil wordt gevonden. Hoewel beide testen gevoeliger zijn voor een vitamine B<sub>6</sub>-tekort dan de nuchtere-Hcy, zijn omgekeerd niet alle verhoogde postload-Hcy-waarden het gevolg van een B<sub>6</sub>-tekort. In de studie van Van der Griend et al. (17) was foliumzuur (zonder en met vitamine B<sub>12</sub>) zelfs effectiever dan vitamine B<sub>6</sub> in het reduceren van een postload-Hcy en een postload-Hcy-verschil. Een eventueel gunstig effect van vitamine B<sub>6</sub>-suppletie kan daarom alleen maar voorspeld worden indien de postload-Hcy of het postload-Hcy-verschil abnormaal blijkt na suppletie van foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub>. Dit maakt een extra methioninebelastingstest noodzakelijk. Ook hier kan men overwegen om vitamine B<sub>6</sub> te suppleren vanaf het begin, waarmee men dan uitkomt op het toedienen van een vitaminecombinatie (bijvoorbeeld 1 mg foliumzuur, 0,5 mg vitamine B<sub>12</sub> en 25 mg vitamine B<sub>6</sub>, zoals voorgesteld door de AHA). Dit reduceert het aantal bepalingen en doet de veiligheid (vitamine B<sub>12</sub>-maskering) toenemen. Indien toegediend in een enkel preparaat doet dit mogelijk ook de therapietrouw verhogen.

### Conclusies

De Werkgroep Homocysteïne heeft met het rapport "Homocysteïne en hart- en vaatziekten" een goede aanzet gegeven om de relatie tussen Hcy en HVZ onder de aandacht te brengen van de medische wetenschap. Ons inziens kunnen de huidige aanbevelingen echter worden aangescherpt en vereenvoudigd. De indicatiestelling voor de opsporing van HHcy zou volgens recente inzichten uitgebreid kunnen worden met alle diabetes-mellitus-patiënten, met patiënten met een aneurysma aortae abdominalis, en eventueel met personen met een sterke familiale predispositie voor premature atherosclerose of arteriële vaatafsluitingen. Ter bevordering van de eenduidigheid is het raadzaam om één enkele grenswaarde te hanteren voor zowel de diagnostiek als het behandelingsdoel. De naar onze inzichten beste grenswaarde is een nuchtere Hcy van 10 µmol/l, omdat deze een consensus weergeeft die gebaseerd is op de Hcy-HVZ-risicorelatie uit meerdere studies en omdat deze grenswaarde overeenkomt met de P97,5 onder vitaminesuppletie. De grenswaarde voor de diagnostiek, het behandelingsdoel, en de nuchtere Hcy-waarde die bij behandeling meestal haalbaar is, zijn hiermee verenigd tot een enkel getal. Een bijkomstig voordeel is dat bij deze grenswaarde de postload-Hcy nagenoeg geen toegevoegde diagnostische waarde meer heeft en de methioninebelastingstest daarmee dus overbodig is geworden. De behandeling met de vitaminecombinatie reduceert het aantal klinisch-chemische bepalingen en doet de veiligheid (vitamine B<sub>12</sub>-maskering) en mogelijk de therapietrouw toenemen.

### Literatuur

1. Nederlandse Hartstichting. Homocysteïne en hart- en vaatziekten. Den Haag, 2001.
2. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteïne and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-332.
3. Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteïne and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-323.
4. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteïnemia and pregnancy - review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 157-165.
5. Miller JW. Homocysteïne, Alzheimer's disease, and cognitive function. *Nutrition* 2000; 16: 675-677.
6. Homocysteïne Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteïne with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-898.
7. CBO/Nederlandse Hartstichting. Herziening richtlijn hoge bloeddruk. 2000.
8. Expert-Panel-on-Detection-Evaluation-and-Treatment-of-High-Blood-Cholesterol-in-Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
9. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
10. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteïne in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.
11. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteïne as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
12. Bostom AG, Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Sutherland P, Wilson PW et al. Validation of abbreviated oral methionine-loading test. *Clin Chem* 1995; 41: 948-949.
13. International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. *Clin Chim Acta* 1987; 170: S13-S32.
14. CBO/Nederlandse Hartstichting. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasma cholesterol concentratie. Consensus Cholesterol. Tweede herziening, april 1998.
15. Fokkema MR, Weijer JM, Dijk-Brouwer DA, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Influence of vitamin-optimized plasma homocysteïne cutoff values on the prevalence of hyperhomocysteinemia in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 1001-1007.
16. Delva MD. Vitamin B12 replacement. To B12 or not to B12? *Can Fam Physician* 2001; 43: 917-922.
17. Van der Griend R, Biesma DH, Haas FJ, Faber JA, Duran M, Meuwissen OJ et al. The effect of different treatment regimens in reducing fasting and postmethionine-load homocysteïne concentrations. *J Intern Med* 2000; 248: 223-229.

### Respons Dr. H.J. Blom en Dr. J. Lindemans

De reactie van de collega's Fokkema, Van Doormaal, Reijngoud en Muskiet op het Rapport van de NHS Werkgroep Homocysteïne is geheel in lijn met de bedoelingen die de NHS en de Werkgroep met het uitbrengen van dit rapport hebben gehad, namelijk het