



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis : studies into risk and therapy

Willems, H.P.J.

Citation

Willems, H. P. J. (2006, November 29). *Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis : studies into risk and therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5417>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5417>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Samenvatting

Homocysteïne is een aminozuur dat betrokken is bij de methionine stofwisseling. Een verhoogde homocysteïne-concentratie in het bloed heeft de afgelopen jaren in de belangstelling gestaan als mogelijke oorzaak van arteriële vaatlijden (hartinfarcten, beroertes, etalagebenen), maar ook als oorzaak van veneuze trombose (trombosebenen en longembolieën). Er zijn verscheidene patiënt-controle onderzoeken verricht waaruit bleek dat het homocysteïne bij patiënten die in het verleden een trombosebeen of een longembolie hadden gehad, vaker verhoogd was dan bij mensen die nooit een veneuze trombose hadden doorgemaakt. Dit heeft geleid tot de gedachte dat een verhoogde homocysteïne-concentratie een oorzaak zou zijn van trombose. Deze gedachte werd bevestigd met enkele prospectieve onderzoeken, waaruit bleek dat ook al vóór de trombose de homocysteïne concentraties in het plasma verhoogd waren.

De resultaten van patiënt-controle onderzoeken niet prospectieve onderzoeken bewijzen echter niet dat een verhoogd homocysteïne de oorzaak van trombose is. Ook geven zij geen antwoord op de vraag of verlaging van het homocysteïnegehalte in het bloed trombose kan voorkomen.

De belangrijkste vraag in dit proefschrift is daarom of homocysteïne-verlagende therapie een tweede trombose voorkomt bij trombosepatiënten met een verhoogd homocysteïne. Allereerst om de hypothese dat een verhoogd homocysteïne oorzaak van trombose is, te verifiëren klopt. Als immers verlaging van het homocysteïne gehalte ook het aantal gevallen van trombose verlaagt, zou dat een belangrijke aanwijzing zijn dat homocysteïne inderdaad bijdraagt aan het ontstaan van trombose. Als tweede – en voor patiënten uiteraard van groter belang – het klinische doel van de studie: als door verlaging van het homocysteïne een recidief trombose voorkomen kan worden, is dat klinisch zeer relevant. Dit is vooral zo omdat iedere trombose een zeker risico op ernstige schade of overlijden met zich brengt, maar ook omdat dan voorkomen kan worden dat mensen langdurig bloedverdunners moeten gebruiken. Deze middelen hebben immers ook bijwerkingen.

De onderzoeksvraag hebben we proberen te beantwoorden met behulp van een gerandomiseerd onderzoek, de **V**itaminen en **T**ROMbose studie (**VITRO**) (hoofdstuk 2 en 8). Alvorens het onderzoek te beginnen hebben we eerst onderzoek gedaan naar een geschikt buisje om het bloed - noodzakelijk voor de homocysteïne bepaling - in te bewaren. De logistiek van het onderzoek vereiste een bloedafnamebuis waarin het homocysteïne werd gestabiliseerd. In de normaliter gebruikte buizen waaraan EDTA is toegevoegd, stijgt het homocysteïnegehalte als de buis niet direct wordt gekoeld tot 0°C. In hoofdstuk 3 wordt beschreven dat een bloedafnamebuis waaraan zure citraat is toegevoegd, geschikt is om bloed af te nemen voor bepaling van het

homocysteïne gehalte. In het onderzoek werd echter een verschil waargenomen tussen de homocysteïne concentratie in bloed dat was afgenomen in een EDTA buis en bloed dat was afgenomen in een buisje met zure citraat. Dit heeft geleid tot het onderzoek dat is beschreven in hoofdstuk 4, waarbij dit verschil is gekwantificeerd. Bij dit onderzoek is met verscheidene meetmethoden het homocysteïne bepaald om te beoordelen of er verschillen werden waargenomen. Dit bleek het geval en we concluderen dat de buis met zure citraat een goed afnamemedium is, maar dat referentiewaarden moeten worden bepaald afhankelijk van de meetmethode die wordt gebruikt.

Diverse onderzoeken laten zien dat een verhoogd homocysteïne gehalte in het bloed gerelateerd is aan trombose. Daarbij is veelal bloed afgenomen na de trombose, waarbij patiënten vaak antistollingsmedicatie gebruikten. Ook voor het bepalen van homocysteïne bij de individuele persoon is de realiteit dat die patiënt veelal bloedverdunders gebruikt ten tijde van de bloedafname. Daarom is het van belang te weten of het gebruik van antistolling de bepaling van het homocysteïne al dan niet beïnvloedt. Dit bleek niet het geval (hoofdstuk 5).

De relatie tussen oorzaak en gevolg is niet opgehelderd als het gaat over een verhoogd homocysteïnegehalte in het bloed en de ontwikkeling van trombose. Zo is er tot op heden nog geen aannemelijk werkingsmechanisme beschreven dat verklaart hoe het homocysteïne in het bloed leidt tot een verhoogde stollingsneiging. In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of een verhoogd homocysteïnegehalte invloed heeft op de endogene trombinepotentieel (ETP). De ETP is een maat voor het vermogen om trombine te genereren. Het trombine is de belangrijkste stof bij de vorming van stolsels. Van patiënten met een verhoogde stollingsneiging op basis van een erfelijke afwijking is beschreven dat de ETP verhoogd is. We redeneerden dat als het homocysteïne leidt tot trombose, dit wellicht zou kunnen worden teruggevonden in een verhoging van de ETP, zoals bij de erfelijke stollingsneigingen. Dit zou een aanwijzing zijn voor een directe invloed van het homocysteïne in het bloed op de stolling. Wij konden echter geen verschil waarnemen in de ETP tussen mensen met een verhoogd en met een normaal homocysteïne-gehalte.

Bij de screening van de deelnemers voor het VITRO onderzoek viel op dat bij veel oudere trombosepatiënten verhoogde homocysteïne-gehalten werden vastgesteld. Het is bekend dat het homocysteïne, onder andere door een verminderde nierfunctie en een verslechterde vitamine-status, bij oudere mensen stijgt. Omdat trombose vaak voorkomt op hoge leeftijd, hebben we onderzocht of het homocysteïne invloed heeft op het krijgen van een trombose op hoge leeftijd. Dit onderzoek staat beschreven in hoofdstuk 7. In een onderzoek met 426 patiënten uit de VITRO studie en 294 controles uit de algemene bevolking toonden we aan dat ook bij mensen boven de 65 jaar een verhoogd homocysteïnegehalte een risicofactor vormt voor het krijgen van een

trombosebeen of longembolie. Omdat in onze interventieonderzoek – hieronder beschreven – veel ouderen betrokken waren, is dat een belangrijke waarneming.

Tot slot wordt de **VITRO** studie beschreven. Hierbij kregen patiënten die recent een trombosebeen of een longembolie hadden doorgemaakt door loting vitaminen B of een placebo (een pil zonder werkzame stof) toegewezen. Er werden twee groepen patiënten geselecteerd, nl. patiënten met een verhoogd homocysteïne gehalte in het bloed en patiënten met een normale homocysteïne waarde. De patiënten hebben gedurende 2,5 jaar de onderzoeksmedicatie gebruikt zonder te weten of zij vitamine B of placebo slikten. Nadat het onderzoek was afgerond, is bekeken in welke groep de meeste recidief trombosen waren voorgekomen. Het bleek dat in de groep met hoge homocysteïne waarden bij het begin van het onderzoek, vitamine B het homocysteïne weliswaar deed dalen maar het risico op trombose niet verminderde: er was zelfs een stijging van het risico van 13% (hetgeen overigens niet meer is dan door toevalsvariatie zou kunnen zijn opgetreden). In de groep patiënten met normale homocysteïnegehalten bij het begin van het onderzoek daalde het homocysteïne eveneens en werd een risicoreductie van 35% op trombose gevonden (eveneens binnen de foutmarges van het onderzoek). Voor de totale groep was er een risicoreductie van 16%: 12,2% recidief-trombose bij vitamine gebruik en 14,3% recidief-trombose bij placebo gebruik. De statistische onzekerheid (uitgedrukt in betrouwbaarheidsintervallen) van deze risicoschattingen was echter groot, zodat dit onderzoek niet definitief kan aantonen of uitsluiten of vitamine therapie helpt. Onderzoeken die zijn gepubliceerd in de jaren dat ons onderzoek werd verricht, hebben duidelijk gemaakt dat het aantal patiënten dat was geselecteerd in de VITRO studie te klein om een klein effect van therapie aan te tonen, dat op theoretische gronden niet meer zou kunnen zijn dan een risicoreductie van 15 tot 20%. Wij zijn bij het begin van onze onderzoek uitgegaan van een groter verschil. Nieuw onderzoek met meer patiënten (4000) zijn vereist om onze onderzoeksvraag definitief te beantwoorden. Ons onderzoek heeft aangetoond dat vitaminetherapie zeker geen groot effect heeft op het optreden van recidieven. Gegeven de kans op een recidief trombose (ongeveer 7% per jaar) betekent dit dat zelfs wanneer een reductie van ongeveer 15% behaald zou kunnen worden met vitamines, 100 mensen een jaar behandeld moeten worden om een geval van trombose te voorkomen. Dat betekent dat homocysteïne verlagende therapie onvoldoende zal bijdragen aan het verminderen van het probleem van trombose en dat andere vormen van therapie gerealiseerd zullen moeten worden.