

Vitaminetherapie voor hyperhomocysteinemie reduceert het risico op recidief veneuze trombose niet

Auteurs G.M.J. Bos, H.P.J. Willems, H.J. Blom, W.B.J. Gerrits, F.R. Rosendaal en M. den Heijer

Trefwoorden B-vitaminen, homocysteïne, trombose

Samenvatting

In de Vitaminen en TROMbose (VITRO)-studie werd onderzocht of suppletie van B-vitaminen het risico op recidief veneuze trombose verlaagt. Uitgangspunten voor deze studie waren dat homocysteïne geassocieerd is met de kans op trombose (hoe hoger het homocysteïnegehalte, hoe hoger de kans) en dat het homocysteïnegehalte met B-vitaminen eenvoudig verlaagd kan worden. Patiënten tussen 20 en 80 jaar werden geïncludeerd in geval van een idiopathische eerste veneuze trombose, dan wel een diepe veneuze trombose, dan wel een longembolie. De studie kende een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet. Er werden zowel mensen met een hoog homocysteïnegehalte (>75^e percentiel) alsook mensen met een niet-hoog homocysteïnegehalte (<75^e

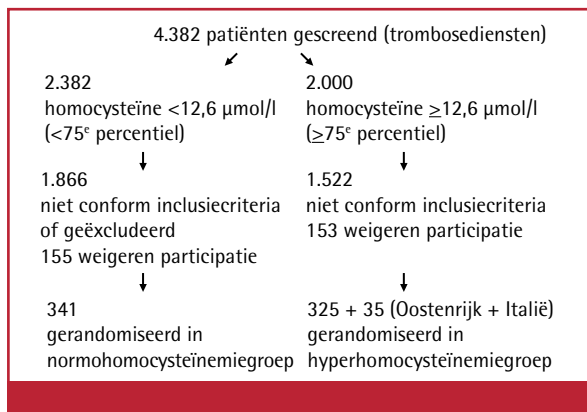
percentiel) geïncludeerd, in 2 aparte groepen. De vitaminetherapie bestond uit vitamine B11 (foliumzuur 5 mg), vitamine B12 (cyanocobalamine 0,4 mg) en vitamine B6 (pyridoxine 50 mg). In de groep met een hoog homocysteïnegehalte was het aantal recidieven 6% (24/403 patiëntenjaren) bij placebogebruik en 6,7% (26/387 patiëntenjaren) bij vitaminegebruik. In de groep met een niet-hoog homocysteïnegehalte waren deze getallen 7 (26/373) en 4,1% (17/412). Combineren van beide groepen geeft een 'hazard ratio' van 0,84 (betrouwbaarheidsinterval 0,56 tot 1,26). De resultaten van de studie tonen dat vitaminetherapie voor hyperhomocysteinemie het risico op recidief veneuze trombose niet reduceert.

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:52-9)

Inleiding

Plasmahomocysteïnewaarden zijn geassocieerd met een verhoogd risico op diepe veneuze trombose en longembolie. Dit is het meest uitgesproken bij patiënten met een homocysteïnurie, die zowel een verhoogd risico op atherosclerose als op veneuze trombose hebben. Ruim 20 studies zijn inmiddels gepubliceerd die laten zien dat ook milde vormen van hyperhomocysteinemie geassocieerd zijn met veneuze trombose.¹ Ook een aantal prospectieve studies zijn gepubliceerd, waarin een toename van homocysteïne met 5 µmol/l geassocieerd werd met een toename van het risico op veneuze trombose van 27% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1-59%). Daarnaast hebben recente meta-analyses aangetoond dat een mutatie in *MTHFR 677TT* - die een

bijdrage levert aan de verhoging van het homocysteïnegehalte - geassocieerd is met een verhoogde kans op trombose.^{2,3} Recente publicaties trekken deze observatie echter weer in twijfel.⁴ Verhoogde homocysteïnewaarden kunnen eenvoudig worden behandeld met B-vitaminen (foliumzuur, vitamine B6 en vitamine B12). Dagelijks gebruik van foliumzuur kan tot ongeveer 25% reductie in homocysteïnewaarden leiden, afhankelijk van de uitgangshomocysteïnewaarde en het foliumzuurgehalte.^{5,6} De vraag ligt daarmee voor de hand of verlaging van het homocysteïnegehalte door middel van B-vitaminen, kan bijdragen aan een verlaging van het risico op recidief veneuze trombose (secundaire preventie). In de Vitamine en TROMbose (VITRO)-studie was daarom het primaire doel om door middel van



Figuur 1. Studieopzet van de bepaling van het homocysteïnegehalte bij patiënten.

vitamine B-suppletie te onderzoeken of secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie, na een eerste manifestatie van deze trombose, haalbaar was. Daartoe werd een gerandomiseerde, dubbelblinde studie verricht. Het tweede doel van de studie, die eigenlijk een parallelstudie is, was om te bestuderen of ook bij mensen met een normale homocysteïnewaarde een reductie in trombose-incidentie kon worden gerealiseerd.⁷

Materiaal en methoden

De gepresenteerde studie werd onlangs gepubliceerd in een Engelstalig tijdschrift.⁸ Om die reden wordt voor een uitgebreide beschrijving van materiaal en methoden verwezen naar dat artikel. De patiënten werden geselecteerd via de trombosediensten in Nederland. Voor alle patiënten werd informatie ingewonnen bij de behandelend arts over de diagnose. Patiënten tussen 20 en 80 jaar konden geïncludeerd worden in de studie als zij een eerste, objectief bevestigde proximale diepe veneuze trombose of longembolie hadden doorgemaakt bij afwezigheid van grote risicofactoren (grote chirurgie, bekende maligniteit, zwangerschap of immobiliteit van meer dan 3 weken). Een homocysteïnegehalte $\geq 12,6 \mu\text{mol/l}$ werd gedefinieerd als hyperhomocysteinemie ($>75^{\text{e}}$ percentiel). Aanvankelijk startte de studie alleen in Nederland, maar in verband met de trage inclusie werden centra uit Milaan en Wenen aan de studie toegevoegd. Zoals beschreven in de inleiding, werd parallel aan de hyperhomocysteïnegroep ook een groep patiënten met een normaal homocysteïnegehalte geïncludeerd (waarden $\leq 12,6 \mu\text{mol/l}$). Deze laatste groep werd, gezien de grotere aantallen, alleen gerekruteerd in Nederland.

Patiënten werden gerandomiseerd voor hoge dosis multivitaminetherapie dan wel placebo. Multivitaminecapsules bevatten 5 mg foliumzuur (vitamine B11), 0,4 mg cyanocobalamine (vitamine B12) en 50 mg pyridoxine (vitamine B6). De hoogte van de vitaminedosis werd vastgesteld op basis van gegevens die verkregen waren uit een vooronderzoek. De hoge dosis foliumzuur werd met name gekozen om snel een daling van de homocysteïnewaarde te verkrijgen.⁶ De placebocapsules waren niet te onderscheiden van de vitaminecapsules. De duur van de behandeling en follow-up was 2,5 jaar. De duur van de antistolling werd bepaald door de behandelend specialist en was doorgaans 3 of 6 maanden.

De primaire eindpunten van de studie waren recidief symptotomatische diepe veneuze trombose of longembolie. Dit eindpunt werd gedefinieerd als zijnde de beslissing van de behandelend arts om antistolling te herstarten, wat een logische toetssteen leek voor klinisch relevante trombose. De aanbevolen definitie van recidief veneuze trombose was volgens internationale consensus.^{9,10}

Om patiënten met een eerste trombose te screenen op hyperhomocysteinemie, moest het homocysteïnegehalte bepaald worden in een grote groep patiënten. Om te voorkomen dat er een homocysteïneverhoging zou optreden na afname van het bloed, werd gebruik gemaakt van speciale zure citraatbuizen. Eerder is aangetoond dat hiermee het homocysteïnegehalte stabiel blijft, in tegenstelling tot diverse andere bloedafnamebuizen.¹¹ Na inclusie in de studie werd op de tijdstippen 0, 3, 6 en 24 maanden bloed afgenomen. Dit bloed werd nuchter afgenomen in EDTA-buizen, direct op ijs geplaatst en binnen een uur gecentrifugeerd. Het totale homocysteïnegehalte werd bepaald in het Laboratorium voor Kindergeneeskunde en Neurologie te Nijmegen.^{12,13} De hogedosisvitaminegroep en de placebogroep werden geanalyseerd in relatie tot leeftijd, sekse, type van de eerste trombose (diepe veneuze trombose dan wel longembolie) en de initiële homocysteïnewaarde voor zowel de hyperhomocysteïnegroep als de normohomocysteïnegroep. Relatieve risicowaarden ('hazard ratio'; HR) en de 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) werden berekend met een Cox-proportional-hazardsmodel. Variabelen die in het model werden ingebracht, waren het behandelingsregime (vitamine dan wel placebo) en de variabelen waarop stratificatie had plaatsgevonden (sekse, trombosedienst en oorspronkelijke homocysteïnewaarde). De primaire analyse was een intention-to-treatanalyse, vanaf de dag van randomisatie tot het

Tabel 1. Basiskarakteristieken van de hyper- en de normohomocysteïne groep.

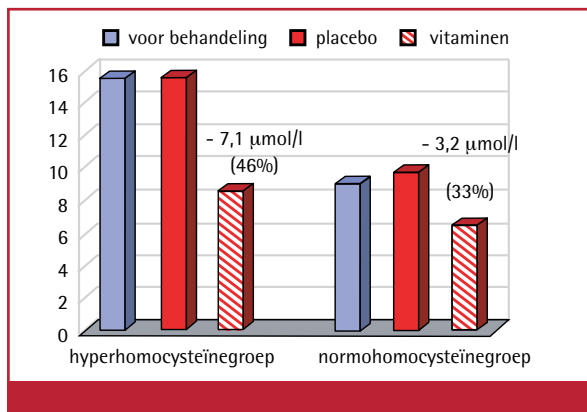
Variabelen	Hyperhomocysteïne groep (n=360)		Normohomocysteïne groep (n=341)	
	Multivitamine (n=177)	Placebo (n=183)	Multivitamine (n=176)	Placebo (n=165)
seks, m/v (%)	103/74 (58/42)	105/78 (57/43)	80/96 (45/55)	74/91 (45/55)
mediane leeftijd (jaren) (spreiding)	56,4 (18,1-79,9)	57,2 (17,9-79,8)	48,2 (20,2-75,5)	46,3 (19,1-78,5)
type trombose (%)				
diepe veneuze trombose	119 (67)	126 (69)	97 (55)	100 (61)
longembolie	43 (24)	40 (22)	60 (34)	51 (31)
beide	15 (8)	17 (9)	19 (11)	14 (8)
mediane duur antistolling na randomisatie, (maanden) (spreiding)	1,6 (0-30)	1,8 (0-30)	1,5 (0-18)	1,6 (0-30)
mediane homocysteïne-waarde (μmol/l)	15,1	15,9	9,0	9,0
95% BI	14,3-16,0	14,9-17,0	8,7-9,3	8,7-9,3
spreiding	6,3-84,8	7,4-108,3	4,0-23,0	4,0-15,5
mediane homocysteïne-waarde na 3 maanden (μmol/l)	8,5	15,6	6,5	9,7
95% BI	8,1-8,9	14,5-16,8	6,2-6,7	9,4-10,1
spreiding	4,1-21,3	6,0-91,7	2,9-11,6	5,4-25,6

einde van de follow-up van 2,5 jaar. Tevens werd een analyse gedaan bij patiënten die daadwerkelijk een behandeling hadden ondergaan, met beperking van de observatietijd tot de tijd waarvan patiënten hadden aangegeven hun capsules te slikken. Een tweede analyse tijdens behandeling werd verricht, waarbij gestratificeerd werd voor homocysteïnereductie (meer dan 50%, 0-50% en geen). Omdat de vitaminebehandeling begon tijdens antistolling (waarbij antistolling uiteraard een grote invloed heeft op de kans op recidief trombose), werd een toegevoegde analyse verricht. Hier werden de vroege recidieven, die optraden tijdens gebruik van of direct na het staken van de antistolling (2 maanden), uitgesloten.

Resultaten

De participerende trombosediensten screenen 4.382 patiënten (zie *Figuur 1*). Van hen hadden 2.000 patiënten een homocysteïneconcentratie boven 12,6 μmol/l (het 75^e percentiel van de Nederlandse populatie). 1.522 van deze 2.000 patiënten voldeden niet aan de inclusiecriteria van de studie en 153 weigerden participatie. De resterende hyperhomocysteïne groep (n=325) werd vervolgens gerandomiseerd. De trombosecentra

van Milaan en Wenen includeerden nog 35 patiënten met homocysteïnewaarden boven het 75^e percentiel van hun referentiepopulatie. Van de 4.382 patiënten, gescreend in Nederland, hadden 2.382 patiënten een homocysteïnewaarde onder 12,6 μmol/l. Hiervan voldeden 1.886 niet aan de inclusiecriteria en werden geëxcludeerd. 155 patiënten weigerden deel te nemen. Een totaal aantal van 341 patiënten werd vervolgens gerandomiseerd in de normohomocysteïne groep. De basiskarakteristieken van de groepen zijn vermeld in *Tabel 1* op pagina 54. De verschillen in homocysteïnewaarden tussen de hyperhomocysteïne groep en de normohomocysteïne groep, gebaseerd op de homocysteïnewaarden ten tijde van screening, waren onveranderd hoog bij de start van de studie. De patiënten in de hyperhomocysteïne groep waren iets ouder dan in de normohomocysteïne groep en betroffen meer mannen. De vitamine- en placebo-groepen leken sterk op elkaar in zowel de hyperhomocysteïne- als de normohomocysteïne groep. Allereerst werd het effect van vitamine-/placebo-behandeling, 3 maanden na het starten van de interventie, geanalyseerd. Deze waarden demonstreerden geen effect van placebo op de homocysteïnewaarden. Voor aanvang van de studie betrof

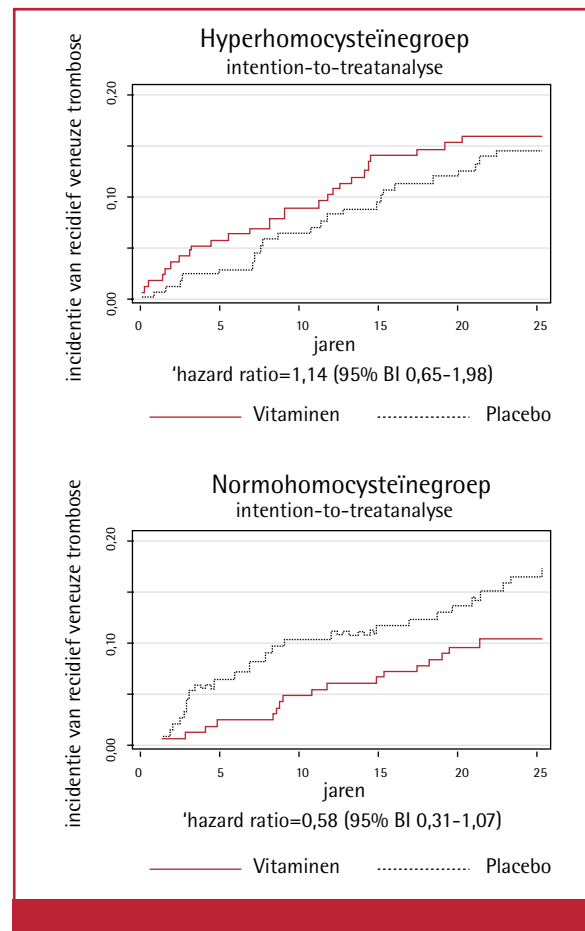


Figuur 2. Effect van vitamines op het homocysteïnegehalte in de 2 onderzochte groepen.

de gemiddelde homocysteïnewaarde 15,9 μmol/l en na 3 maanden 15,6 μmol/l (zie *Figuur 2*). Daarmee was zeer onwaarschijnlijk gemaakt dat patiënten op eigen initiatief vitamine B hadden ingenomen, wat vrij verkrijgbaar is via de drogist. Daartegenover stond dat een reductie van 46% werd gerealiseerd in de hyperhomocysteïnegroep en een reductie van 33% in de normohomocysteïnegroep met vitamine-therapie, conform het beoogde effect.

Tijdens de observatieperiode trad bij 43 van de 353 (12,2%) patiënten in de multivitaminiegroep een recidief trombose op en bij 50 van de 348 (14,3%) in de placebogroep. In *Figuur 3* worden de incidenties van recidief veneuze trombose weergegeven in zowel de hyperhomocysteïne- als in de normohomocysteïne-groep. De HR bij vitaminegebruik was 1,14 (95% BI 0,65-1,98) in de hyperhomocysteïnegroep, en 0,58 (95% BI 0,31-1,07) in de normohomocysteïne-groep. Hoewel 2 parallelstudies zijn verricht, werden de data ook gecombineerd geanalyseerd. De totale HR was 0,84 (95% BI 0,56-1,26); dat wil zeggen een risicoreductie van 16% met een BI van -0,26 tot 44. De resultaten van de on-treatment-analyse versus de intention-to-treatanalyse waren niet verschillend (zie *Tabel 2*). Bij stratificatie voor homocysteïnereductie in 3 categorieën (>50% reductie, 0-50% reductie, en geen reductie) werd een HR van 0,82 (95% BI 0,51-1,23) voor de groep met 0-50% reductie en 0,43 (95% BI 0,15-1,24) voor de groep met >50% reductie vastgesteld.

De analyse waarin patiënten met een vroeg recidief werden geëxcludeerd (zowel tijdens anticoagulantetherapie alsook in de eerste 2 maanden daarna), toonde een gelijke risicoreductie voor de hyperhomocysteïne- en de normohomocysteïne-groep. Hoewel de duur van de antistollingstherapie identiek



Figuur 3. Incidenties van recidief veneuze trombose in de hyper- en de normohomocysteïne-groep.

was voor de verschillende groepen, was er een hoog aantal vroege recidieven in de hyperhomocysteïne-groep die behandeld was met vitamines (9 gevallen), in vergelijking met de hyperhomocysteïne-groep met placebo (3 gevallen). In tegenstelling hiermee werden in de normohomocysteïne-groep vaker vroege recidieven gezien in de placebogroep (6 gevallen) dan in de vitaminiegroep (2 gevallen).

De HR voor recidief trombose, geanalyseerd op basis van een stijging van de homocysteïnewaarden met 5 μmol/l, bedroeg 1,13 (BI 1,05-1,2). Dit effect was identiek in de placebo- en in de vitaminiegroep. Daarmee blijkt ook in deze studie dat homocysteïnewaarden een rol spelen bij de kans op recidief trombose.

Discussie

Deze studie is de eerste klinische studie die het effect van B-vitamines op de preventie van recidief trombose onderzocht. Dit is gebaseerd op het idee dat B-vitamines het homocysteïnegehalte verlagen

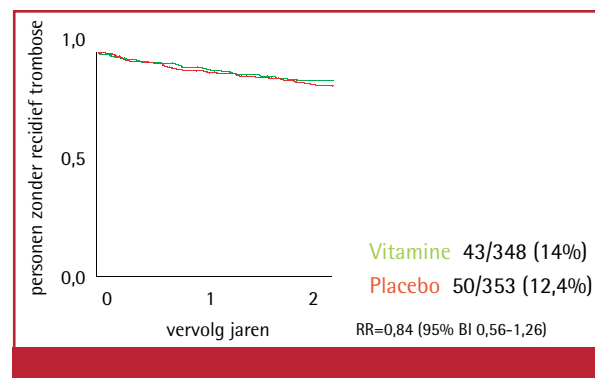
Tabel 2. Resultaten van de on-treatmentanalyse versus de intention-to-treatanalyse. Weergegeven is het aantal patiënten met recidief trombose per groep met bijbehorend percentage.

	Vitaminen	Placebo	'hazard ratio'
intention-to-treatanalyse I			
hyperhomocysteïnegroep	26/387 (6,7%)	24/403 (6,0%)	1,14 (0,65-1,98)
normohomocysteïnegroep	17/412 (4,1%)	26/373 (7,0%)	0,58 (0,32-1,08)
totaal	43/799 (5,4%)	50/776 (6,4%)	0,84 (0,56-1,26)
on-treatmentanalyse			
hyperhomocysteïnegroep	24/338 (7,1%)	22/344 (6,4%)	1,13 (0,63-2,02)
normohomocysteïnegroep	16/363 (4,4%)	22/337 (6,5%)	0,65 (0,34-1,24)
totaal	40/702 (5,7%)	44/682 (6,4%)	0,88 (0,57-1,36)
intention-to-treatanalyse II (exclusie vroege recidieven)			
hyperhomocysteïnegroep	17/387 (4,4%)	21/403 (5,2%)	0,84 (0,44-1,60)
normohomocysteïnegroep	15/412 (3,6%)	20/373 (5,4%)	0,66 (0,34-1,30)
totaal	32/799 (4,0%)	41/775 (5,3%)	0,76 (0,48-1,21)

en dat homocysteïne een mogelijk oorzakelijke risicofactor voor recidief trombose is. Deze studie bevestigt dat homocysteïne een milde risicofactor voor recidief veneuze trombose is: per 5 $\mu\text{mol/l}$ stijging is de HR voor recidief trombose 1,13.

Uit de data blijkt tevens dat B-vitaminesuppletie het homocysteïnegehalte aanzienlijk doet dalen, maar dat er geen risicoreductie voor recidief trombose optreedt. Een tweetal parallelstudies is verricht. De gedachte daarbij was onder andere om te kunnen analyseren of een eventueel positief effect afhankelijk is van de uitgangswaarde van homocysteïne. Het was zeer opmerkelijk, en onverwacht, dat er in de hyperhomocysteïnegroep geen enkele invloed van vitaminen op recidief trombose werd vastgesteld. Dit in tegenstelling tot de normohomocysteïnegroep, waarin een risicoreductie van 42% werd bereikt. Dit verschil was tegengesteld aan wat werd verwacht en is niet biologisch verklaarbaar. Een mogelijke verklaring voor de ongelijke verdeling van dit effect is dat er een toevallige ongelijke verdeling van vroege recidief tromboses was, veroorzaakt door andere onbekende factoren. Deze vroege recidieven waren namelijk niet geassocieerd met de basale homocysteïnewaarden. Na exclusie van de vroege recidieven was het relatieve risico voor de combinatie van beide parallelstudies 0,76. Belangrijker is dat de effecten in de hyperhomocysteïne- en normocysteïnegroep nu wel gelijk waren. Min of meer hetzelfde werd gezien wanneer gekeken werd naar de risicoreductie na het daadwerkelijk stoppen van de antistollingsbehandeling. Hoewel deze analyses post hoc zijn, ondersteunen zij het idee dat

de risicoreductie van 0,84 (BI 0,56-1,26) de beste samenvatting van de studie zou kunnen zijn. Dit neemt niet weg dat het ook mogelijk is dat er geen enkel effect is van vitaminesuppletie, en dat de resultaten in de 2 groepen simpel een uiting van toevalsvariatie zijn. Een belangrijk punt in klinische studies met vitaminetherapie is het verschil dat kan worden bereikt in de interventie- en de placebogroep. In de ontwikkeling van deze studie was een sterk effect beoogd. Dat was de reden om te kiezen voor een hoge dosis folaat (5 mg) in combinatie met vitamine B12 en vitamine B6. Daardoor is een sterk effect in het verlagen van homocysteïne gerealiseerd met een verschil in de hogedosisvitaminegroep versus placebogroep van 6,3 $\mu\text{mol/l}$ (42%) in de hyperhomocysteïnegroep en 2,5 $\mu\text{mol/l}$ (30%) in de normocysteïnegroep. Daarmee werd een belangrijke zorg weggenomen, namelijk dat patiënten, buiten de studiemedicatie om, vitamine-



Figuur 4. Trombosevrije overleving.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een verhoogd homocysteïnegehalte wordt gezien als een risicofactor voor primaire en recidief veneuze trombose. Het behandelen van patiënten met een eerste veneuze trombose met B-vitaminen leidt weliswaar tot een verlaging van het homocysteïnegehalte, maar niet tot een (substantiële) verlaging van de kans op recidief trombose.
2. Zonder therapeutische consequenties heeft het bepalen van het homocysteïnegehalte bij veneuze trombose geen zin. Een uitzondering op deze regel zou kunnen zijn als men wil vaststellen of er - doorgaans bij zeer jonge mensen met andere verschijnselen dan alleen trombose - sprake is van homozygote homocysteinurie.

therapie zouden gaan gebruiken. Gezien de uitslagen in de placebogroep is dat niet gebeurd. De analyse, gebaseerd op het percentage reductie van homocysteïne, toont een wat hogere risicoreductie bij de mensen met de sterkste verlaging van het homocysteïnegehalte door de therapie. Deze observatie bevestigt het belang van een adequate homocysteïnereductie in klinische studies. Deze mogelijke dosis-responsrelatie suggereert ook het bestaan van een daadwerkelijk gunstig effect van de behandeling.

Al met al is de eerste conclusie van het onderzoek dat vitaminesuppletie voor de behandeling van homocysteinemie niet resulteert in een duidelijke verlaging van de incidentie van recidief trombose. Een belangrijke kanttekening is echter, dat deze studie niet voldoende power heeft om een klein verschil van 10-20% risicoreductie vast te stellen. Op basis van nieuwe informatie, gepubliceerd nadat deze studie van start was gegaan, is waarschijnlijk een reëler effect te verwachten.¹⁴ Bovendien zijn een aantal post-hocanalyses compatibel met een dergelijke geringe risicoreductie. De vraag is echter of een dergelijk klein verschil klinisch relevant is. Het aantal mensen dat behandeld zou moeten worden ('number needed to treat') met vitaminetherapie om 1 geval van trombose te voorkomen, ligt immers op 75-150 per jaar (zie *Figuur 4* op pagina 56). Daarnaast betekent dit dat 80-90% van de gevallen van recidief veneuze trombose niet voorkomen kan worden met vitaminetherapie en dat er dus andere interventies gezocht zullen moeten worden voor deze patiëntengroep.

Hoewel vitamine B geacht wordt veilig te zijn, moet zeker bij hogere doseringen toch enige terughoudendheid in acht worden genomen. Diverse studies tonen aan dat met name foliumzuur gunstig zou kunnen zijn voor de groei van bepaalde

maligniteiten, maar een recente studie laat het tegendeel zien.¹⁵

De studie was een secundaire preventiestudie. Dit houdt in dat het risico op recidief veneuze trombose de primaire vraag van de studie was. Er zijn inmiddels 2 prospectieve studies gepubliceerd over het risico van recidief veneuze trombose bij hyperhomocysteinemie. In de eerste studie - waarop deze interventiestudie grotendeels is gebaseerd - werd een evident hoger risico voor recidief trombose vastgesteld (HR 2,7).¹⁴ In de tweede studie kon dit echter niet bevestigd worden (HR 0,9).¹⁶ In onze studie blijkt dat basale homocysteïnewaarden een voorspellende waarde hebben voor de kans op een recidief veneuze trombose. Het relatieve risico is echter kleiner dan het risico op een eerste veneuze trombose. Diverse verklaringen kunnen worden gegeven waarom homocysteïnewaarden wel predictief zijn voor de kans op een recidief trombose, maar waarom verlaging van de homocysteïnewaarden toch niet resulteert in een kleinere kans op recidief klinische trombose. Een mogelijke verklaring is dat homocysteïne niet in direct causaal verband gebracht moet worden met veneuze trombose, bijvoorbeeld wanneer een andere factor zowel het homocysteïnegehalte beïnvloedt als de kans op trombose. Het homocysteïnegehalte is dan wel gerelateerd aan de kans op trombose, maar verlaging van het homocysteïne zonder die andere factor weg te nemen heeft dan geen effect op het risico op een recidief.

Conclusie

Gebaseerd op de huidige inzichten in de relatie tussen veneuze trombose en homocysteïne, alsmede de

bevindingen van dit interventie-onderzoek, zijn er geen argumenten om patiënten met veneuze trombose te behandelen met B-vitaminen, teneinde een recidief veneuze trombose te voorkomen. Daarmee vervalt ons inziens ook, tenzij in studieverband, de indicatie ter bepaling van homocysteïne bij patiënten met veneuze trombose. De uitdaging voor de toekomst is om, beter dan tot nu toe, vast te stellen of hyperhomocysteinemie daadwerkelijk een oorzaak is bij veneuze trombose en wat de overige factoren zijn die recidief veneuze trombose veroorzaken. Vervolgens kan daar gericht interventie op plaatsvinden.

Op pagina's 60-5 in dit tijdschrift vindt u een artikel van Lijffering en Van der Meer, getiteld Hyperhomocysteinemie, risicofactor voor arteriële en veneuze trombose of epifenomeen?

Referenties

1. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292-9.
2. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-31.
3. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-8.
4. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No Association Between the Common MTHFR 677CT Polymorphism and Venous Thrombosis: Results From the MEGA Study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501.
5. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
6. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, Van der Put NH, Spaans AP, et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:356-61.
7. Willems HP, Den Heijer M, Bos GM. Homocysteine and venous thrombosis: outline of a vitamin intervention trial. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:297-304.
8. Den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139-44.
9. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistanea P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.
10. Koopman MM, Jongbloets LM, Lensing AW, Buller HR, Ten Cate JW. Clinical utility of a quantitative B-mode ultrasonography method in patients with suspected recurrent deep-vein thrombosis (DVT) [abstract]. *Thromb Haemost* 1993;69:623.
11. Willems HP, Bos GM, Gerrits WB, Den Heijer M, Vloet S, Blom HJ. Acidic citrate stabilizes blood samples for assay of total homocysteine. *Clin Chem* 1998;44:342-5.
12. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-71.
13. De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, De Graaf-Hess A, Trijbels FJ, Kromhout D. The homocysteine distribution: (mis)judging the burden. *J Clin Epidemiol* 2001;54:462-9.
14. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkmer K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
15. Stolzenberger-Solomon RZ, Chang SC, Leitmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:895-904.
16. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.

Ontvangen 7 februari 2007, geaccepteerd 30 augustus 2007.

Correspondentieadres

Dhr. dr. G.M.J. Bos, hematoloog
Dhr. dr. H.P.J. Willems, assistent interne geneeskunde

academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Interne Geneeskunde
Divisie Hematologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Emailadres: GBos@sint.azm.nl

Dhr. dr. W.B.J. Gerrits, internist n.p.

HAGA Ziekenhuis Leyenburg
Afdeling Hematologie
Postbus 40551
2504 LN Den Haag

Correspondentieadres (vervolg)

Dhr. dr. H.J. Blom, biochemicus

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Laboratorium voor Kindergeneeskunde en Neurologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Dhr. dr. M. den Heijer, internist-endocrinoloog

Afdeling Endocrinologie en Afdeling Epidemiologie en
Biostatistiek

**Dhr. prof. dr. F.R. Rosendaal, hoogleraar Klinische
Epidemiologie**

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Epidemiologie en Afdeling
Hematologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: deze studie werd gesteund door de Hartstichting Nederland (NHS 94.141 en NHS 99.055).