

# Hyperhomocysteinemie, risicofactor voor arteriële en veneuze trombose of epifenomeen?

**Auteurs** W.M. Lijfering en J. van der Meer

**Trefwoorden** arteriële trombose, hyperhomocysteinemie, risicofactoren, veneuze trombose

## Samenvatting

Homocysteinurie is een zeldzame, autosomaal dominante aandoening met homocysteïneserumspiegels tot 400  $\mu\text{mol/l}$  en een hoog risico op arteriële en veneuze trombose. Dit risico wordt sterk gereduceerd tijdens behandeling met vitamine B6, vitamine B12 en foliumzuur.

Milde hyperhomocysteinemie (homocysteïnespiegels tot ongeveer 100  $\mu\text{mol/l}$ ) bleek in case-controlstudies en meta-analyses eveneens een risico-

factor voor trombose te zijn, met een relatief risico 2,5-3,0. In recente klinische studies bij patiënten met arteriële of veneuze trombose bleek vitamine B-therapie weliswaar de homocysteïneserumspiegels te verlagen, maar deze behandeling resulteerde niet in een reductie van het risico op trombose. Milde hyperhomocysteinemie lijkt eerder een epifenomeen te zijn dan een risicofactor voor trombose. (*Ned Tijdschr Hematol 2008;5:60-5*)

## Inleiding

In 1969 beschreef de patholoog McCully het voorkomen van atherosclerotische plaques bij 2 jong overleden patiënten met homocysteinurie.<sup>1</sup> Homocysteinurie is een zeldzame, autosomaal dominante afwijking met een geschatte incidentie van 1 op 150.000 - 344.000 geboorten.<sup>2</sup> Hierbij kunnen homocysteïneserumspiegels worden gevonden in de orde van 400  $\mu\text{mol/l}$ . Bij 30% van de patiënten treedt veneuze of arteriële trombose op voor het twintigste levensjaar en bij 50% voor het dertigste levensjaar.<sup>3</sup> Door behandeling met B-vitaminen wordt het risico op trombose met 90% gereduceerd.<sup>4</sup> Sinds het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw bleek ook milde hyperhomocysteinemie, met homocysteïnespiegels tot 100  $\mu\text{mol/l}$ , een risicofactor te zijn voor veneuze en arteriële trombose. In meerdere epidemiologische studies was hyperhomocysteinemie geassocieerd met een 2,5- tot 3-voudig verhoogd risico op trombose in vergelijking met de normale populatie.<sup>5-10</sup>

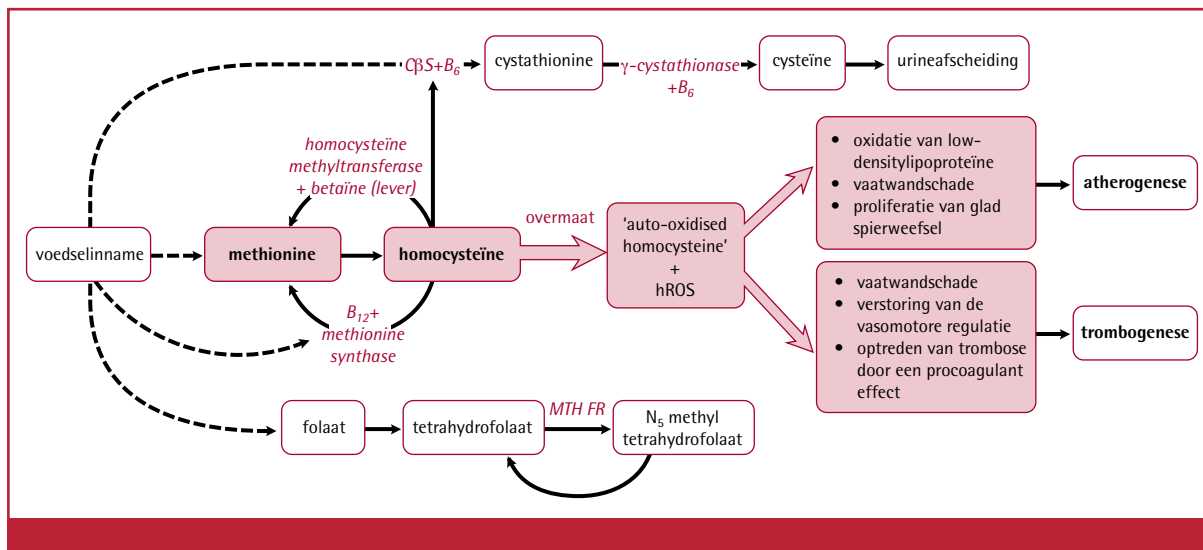
## Wat is homocysteïne?

Homocysteïne is het gedemethyleerde derivaat van het zwavelhoudende essentiële aminozuur methio-

nine. Homocysteïne wordt door transsulfurering en remethylering omgezet in respectievelijk cysteïne en methionine. Hierbij zijn de vitaminen B6, B11 (foliumzuur) en B12 betrokken. Een tekort aan deze vitaminen kan resulteren in hyperhomocysteinemie. Hyperhomocysteinemie kan worden vastgesteld door meting van de homocysteïnespiegel in nuchtere toestand of na orale belasting met methionine.

## Wanneer is sprake van hyperhomocysteinemie?

Er zijn meer dan 100 cross-sectionele, 'case-control', en prospectieve cohortstudies gepubliceerd met in totaal meer dan 12.000 personen naar de effecten van homocysteïneverlaging of over hyperhomocysteinemie.<sup>11</sup> Desondanks is er nooit een eenduidige grenswaarde voor hyperhomocysteinemie gedefinieerd. In meta-analyses werd de 95-percentiel, dat overeenkomt met de gemiddelde homocysteïnespiegel plus 2-maal de standaarddeviatie in een controle-groep, als grenswaarde voor hyperhomocysteinemie gehanteerd.<sup>5-8</sup> In nuchtere toestand varieerde deze grenswaarde van 14,1 tot hoger dan 22,2  $\mu\text{mol/l}$ ,



Figuur 1. Overzicht van de homocysteïnehypothese. hROS=highly reactive oxygen species.

terwijl deze na orale methioninebelasting varieerde van 29,9 tot hoger dan 79,0  $\mu\text{mol/l}$ .

Gelet op de grote variatie van de grenswaarden, is het moeilijk om de uitkomsten van verschillende studies met elkaar te vergelijken. Derhalve lijkt een meta-analyse een minder geschikte methode om de resultaten van meerdere studies te analyseren. Overigens vormden dergelijke meta-analyses wel de basis voor de aan het einde van de negentiger jaren van de vorige eeuw geponeerde homocysteïnehypothese.

### Homocysteïnehypothese

Nadat meerdere meta-analyses suggereerden dat hyperhomocysteïnemie een risicofactor was voor veneuze en arteriële trombose, werd als verklaring de homocysteïnehypothese opgesteld (zie Figuur 1).<sup>5-7,11,12</sup> Volgens deze hypothese bevordert hyperhomocysteïnemie atherogenese door oxidatieve stress. Oxidatieve stress veroorzaakt vaatwandschade en induceert proliferatie van glad spierweefsel. Oxidatieve schade van het endotheel stimuleert eveneens het optreden van trombose door een procoagulant effect en een verstoring van de vasomotore regulatie.

Deze hypothese vormde in meerdere studies het model ter verklaring van de waargenomen associaties van hyperhomocysteïnemie met veneuze en arteriotrombotische gebeurtenissen. In overeenstemming met de homocysteïnehypothese waren: een afname van de endotheelfunctie, oxidatie van low-densitylipoproteïne, versterkte adhesie van monocytten aan de vaatwand, activering van de inflammatoire cascade, stimulatie van de proliferatie van glad spierweefsel,

een toegenomen expressie van procoagulante factoren, en plaatjesdisfunctie in relatie met hoge homocysteïnespiegels.<sup>12-16</sup> Opgemerkt moet worden dat het meestal in-vitrostudies betrof, waarin de homocysteïnewaarden meer dan 10-voudig verhoogd waren. De bevinding dat B-vitaminen bij het merendeel van de personen met milde hyperhomocysteïnemie resulteerden in lagere of normale homocysteïnespiegels, vormde de rationale voor klinische studies.<sup>17-21</sup>

### Klinische studies

In 1995 en 1996 werden de eerste case-control-studies gepubliceerd, waarin een 2- tot 3-voudig verhoogd risico op trombose werd vastgesteld bij patiënten met milde hyperhomocysteïnemie.<sup>7,9,10</sup> Vervolgens werden in 1996 klinische studies naar de effecten van de vitaminen B6, B11 en B12 op het (her)optreden van veneuze en arteriële trombose gestart.<sup>17,18</sup> Het is opmerkelijk dat de resultaten van de eerste klinische studies pas in 2004 werden gepubliceerd.<sup>17</sup> De overweging 'baat het niet, dan schaadt het niet' bij de toepassing van B-vitaminen, kan hebben bijgedragen aan een trage recruiting van patiënten voor klinische studies. Bovendien werd vitamine B-suppletie door de overheid van de Verenigde Staten al langere tijd aanbevolen en werd foliumzuur aan graanproducten toegevoegd.<sup>22</sup> Hierdoor waren placebogecontroleerde studies in de Verenigde Staten niet meer mogelijk, hooguit studies waarin hoog- en laaggedoseerde vitamine B-therapie werden vergeleken.<sup>17</sup> Verder waren de klinische studies gebaseerd op de resulta-

ten van meta-analyses, die het relatieve risico van trombose bij hyperhomocysteinemie betroffen en niet het absolute risico.<sup>5-7</sup> Dit gegeven is van belang, omdat recentelijk bekend geworden is dat het absolute risico niet afwijkt van het risico in de normale populatie.<sup>23,26</sup> Dit impliceert dat grote aantallen patiënten in studies geïnccludeerd moeten worden en/of gedurende langere tijd moeten worden vervolgd, om de vermeende risicoreductie te kunnen aantonen, terwijl de klinische relevantie van een dergelijke risicoreductie gering is.

## Resultaten van klinische studies

### *VISP-studie*

In 2004 werden in de Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)-studie 3.680 patiënten geïnccludeerd na een recent herseninfarct.<sup>17</sup> Het primaire eindpunt was het optreden van een recidief herseninfarct, een hartinfarct of dood. De behandeling met een hoge dosering vitamine B (n=1.827) en de behandeling met een lage dosering vitamine B (n=1.853) werden vergeleken. De mediane vervolgtime was 2 jaar.

In de groep die een hoge dosering vitamine B kreeg, was de homocysteïnespiegel bij het beëindigen van de studie gemiddeld 2,3  $\mu\text{mol/l}$  lager dan in de laaggedoseerde vitamine B-groep. Het risico op een arteriële gebeurtenis of dood was vergelijkbaar in de beide groepen (relatief risico (RR) 0,90; 95% BI 0,66-1,23).

### *HOPE 2-studie*

In 2006 werden in de Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2-studie 5.522 patiënten geïnccludeerd, die 55 jaar of ouder waren en een cardiovasculaire voorgeschiedenis hadden of bekend waren met diabetes mellitus.<sup>19</sup> Behandeling met vitamine B (n=2.758) werd vergeleken met placebobehandeling (n=2.764). Het primaire eindpunt was het optreden van arteriële trombose of dood. De vervolgtime was 5 jaar.

Na het beëindigen van de studie had de behandelgroep gemiddeld een 3,2  $\mu\text{mol/l}$  lagere homocysteïnespiegel dan de placebogroep. Het risico op een arteriële gebeurtenis of dood was niet lager in de behandelgroep; RR 0,95 (95% BI 0,84-1,07).

### *NORVIT-studie*

In 2006 werden in de Norwegian Vitamin (NORVIT)-studie 3.749 patiënten geïnccludeerd die ouder dan 50 jaar waren en recent een hartinfarct hadden doorgemaakt.<sup>20</sup> Vier behandelgroepen werden met elkaar vergeleken: een placebogroep (n=943), een groep die behandeld werd met vitamine B6

(n=934), een groep die behandeld werd met vitamine B11 (foliumzuur) en B12 (n=935), en een groep die behandeld werd met vitamine B6, B11 en B12 (n=937). Primair eindpunt was het optreden van een recidief hartinfarct, herseninfarct of dood. De mediane vervolgtime was 3,3 jaar.

De groepen die werden behandeld met B-vitaminen, hadden aan het einde van de studie gemiddeld een 2,9  $\mu\text{mol/l}$  lagere homocysteïnespiegel dan de placebogroep. Het risico op een recidief hartinfarct, herseninfarct of dood werd niet door vitamine B-therapie verlaagd; RR 1,06 (95% BI 0,91-1,24). Dit risico bleek zelfs verhoogd in de groep die behandeld werd met zowel vitamine B6, B11 als B12; in vergelijking met de placebogroep was het RR 1,22 (95% BI 1,00-1,50). Op basis van deze bevinding werd vitamine B-therapie door de auteurs ontraden. Een pathofysiologisch mechanisme ter verklaring van het verhoogde risico, dat vooralsnog alleen in de NORVIT-studie werd waargenomen, is echter niet bekend. Deze uitslag dient derhalve met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

### *VITRO-studie*

In 2007 werd in de Vitamine en Trombose (VITRO)-studie, bij 701 patiënten met een recente veneuze trombose, het effect van vitamine B-therapie (n=353) op het optreden van een recidief onderzocht, in vergelijking met placebo (n=348).<sup>18</sup> Patiënten werden 2,5 jaar vervolgd.

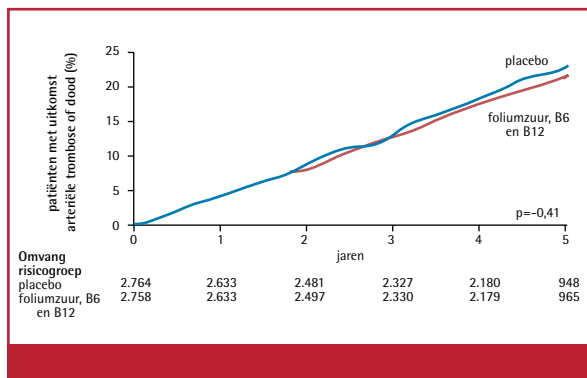
De homocysteïnespiegels waren in de behandelgroep gemiddeld 6,4  $\mu\text{mol/l}$  lager dan in de placebogroep aan het einde van de studie. Noch patiënten met homocysteïnewaarden hoger dan de 75<sup>e</sup> percentiel in een controlegroep, noch patiënten met normale homocysteïnespiegels, hadden baat bij vitamine B-therapie; het RR op recidief veneuze trombose in deze gecombineerde groepen was 0,84 (95% BI 0,56-1,26). Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van deze studie heeft u op pagina's 52-9 kunnen lezen.

### *HOPE 2-studie*

In een post-hocanalyse van de HOPE 2-studie, vormde veneuze trombose het eindpunt tijdens behandeling met vitamine B (n=2.758) of placebo (n=2.764).<sup>21</sup> De incidentie van veneuze trombose was 0,35% per jaar in zowel de behandel- als in de placebogroep; RR 1,01 (95% BI 0,66-1,53).

## Interpretatie klinische studies

Hoewel deze klinische studies de homocysteïnehypo-



**Figuur 2.** Uitkomst van de Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2-studie met betrekking op het risico van arteriële trombose of dood. Dit figuur is met toestemming van Publishing Division of the Massachusetts Medical Society overgenomen uit referentienummer 19.

these niet lijken te ondersteunen, werden de uitkomsten op meerdere wijzen geïnterpreteerd. Enerzijds werd gesteld dat de homocysteïnehypothese kon worden verworpen, anderzijds dat de homocysteïnehypothese door de klinische studies werd bevestigd.<sup>24,25</sup>

De eerste conclusie lijkt voorbarig. In de klinische studies werd het effect van vitamine B-therapie op het risico van veneuze of arteriële trombose onderzocht, ongeacht de homocysteïne-status. De homocysteïnehypothese is gebaseerd op de resultaten van meta-analyses, die het risico op trombose bij hyperhomocysteïnemie onderzochten, en niet op het effect van vitamine B-therapie op trombose in het algemeen.<sup>11,12</sup> Mogelijk zijn de effecten van vitamine B-therapie verdund door deze onafhankelijk van de homocysteïne-status te beoordelen. Het is overigens de vraag of klinische studies nog uitvoerbaar zijn bij patiënten met milde hyperhomocysteïnemie, nu gebleken is dat het absolute risico op trombose bij personen met hyperhomocysteïnemie vergelijkbaar is met de normale populatie.<sup>23,26</sup>

De tweede conclusie klinkt paradoxaal. De auteurs baseren deze op meta-analyses die werden gepubliceerd in de jaren voorafgaand aan de klinische studies met B-vitaminen. Op grond van een statistische post-hocmethode werd in deze meta-analyses gesuggereerd dat een reductie van de homocysteïnespiegel met 3  $\mu\text{mol/l}$  zou resulteren in een reductie van het risico op een hartinfarct met 15% en van het risico op een herseninfarct met 24%.<sup>8,27</sup> Uiteraard dient een dergelijke veronderstelling bevestigd te worden in klinische studies. Dat dit niet het geval was, werd door de auteurs toegeschreven aan een te kleine omvang van de onderzoeksgroepen, een te korte ver-

volgtijd, en het ontbreken van een stratificatie naar genetische varianten met hogere homocysteïnespiegels. Ook meenden zij dat er sprake was van een reductie van het risico op arteriële trombose en dood na 3 jaar in de HOPE 2-studie (zie *Figuur 2*).<sup>19</sup> Op basis van deze overwegingen kwamen zij tot de aanbeveling om patiënten met hyperhomocysteïnemie te blijven behandelen met foliumzuur.

Inmiddels is de eerste meta-analyse van de klinische studies naar het effect van foliumzuur op het risico op arteriële trombose gepubliceerd.<sup>28</sup> Hieruit blijkt dat foliumzuur geen gunstig effect heeft. Het relatieve risico op cardiovasculaire gebeurtenissen tijdens behandeling met foliumzuur in vergelijking met placebo was 0,95 (95% BI 0,88-1,03), voor een hartinfarct was dit 1,04 (95% BI 0,92-1,17), voor een herseninfarct 0,86 (95% BI 0,71-1,04), en voor mortaliteit 0,96 (95% BI 0,88-1,04). Recentelijk bleek uit de Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA)-studie dat het MTHFR 677C->T-polymorfisme, waarbij hogere homocysteïnespiegels worden gevonden, niet geassocieerd was met een verhoogd risico op veneuze trombose (RR 0,99; 95% BI 0,91-1,08).<sup>29</sup>

### Hyperhomocysteïnemie: epifenomeen?

Uit 2 recente studies is gebleken dat bij patiënten met hyperhomocysteïnemie vaak ook verhoogde spiegels van factor VIII werden gevonden. Alleen wanneer deze combinatie aanwezig was, was sprake van een verhoogd risico op veneuze of arteriële trombose, terwijl dit risico vergelijkbaar was bij patiënten met hyperhomocysteïnemie of normohomocysteïnemie en normale factor VIII-spiegels.<sup>30,31</sup> Het is opmerkelijk dat het risico op trombose in eerdere epidemiologische studies niet werd gecorrigeerd voor een verhoogde factor VIII-spiegel, aangezien een hoge factor VIII-spiegel een bekende risicofactor is voor trombose en zowel hyperhomocysteïnemie als een verhoogde factor VIII-spiegel geassocieerd zijn met endotheelschade.<sup>11,12,32</sup>

De bevinding dat het tromboserisico bij personen met hyperhomocysteïnemie afhankelijk is van gelijktijdig verhoogde factor VIII-spiegels, zou kunnen verklaren waarom klinische studies geen reductie van dit risico bij vitamine B-therapie hebben gevonden, aannemende dat factor VIII-spiegels niet verlaagd worden door vitamine B. Hyperhomocysteïnemie zou dan veeleer een risicomarker of epifenomeen zijn dan risicofactor voor trombose. Aangezien het effect van vitamine B op verhoogde factor

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een gunstig effect van vitamine B-therapie op het risico op recidief trombose is in klinische studies niet aangetoond.
2. Milde hyperhomocysteinemie vormt geen indicatie voor vitamine B-therapie ter preventie van arteriële of veneuze trombose.
3. Het absolute risico op trombose bij personen met milde hyperhomocysteinemie is vergelijkbaar met het risico in de normale populatie.
4. Gelet op het ontbreken van klinische implicaties, wordt het testen op hyperhomocysteinemie ontraden, tenzij er klinische aanwijzingen zijn voor klassieke homocysteinurie.

VIII-spiegels onbekend is, in het bijzonder bij personen met hyperhomocysteinemie, blijft de genoemde verklaring speculatief.

### Conclusie

In klinische studies is aangetoond dat vitamine B-therapie de homocysteïnespiegels verlaagt bij patiënten met veneuze of arteriële trombose. Deze behandeling resulteerde echter niet in een statistisch significante reductie van het risico op recidief trombose. Dergelijke klinische studies zijn niet uitgevoerd bij patiënten met hyperhomocysteinemie. Aangezien hyperhomocysteinemie geassocieerd is met een laag absoluut risico op trombose, is een klinisch relevant gunstig effect van vitamine B-therapie bij patiënten met hyperhomocysteinemie niet aannemelijk. Bovendien lijkt hyperhomocysteinemie niet zelf een risicofactor voor trombose te zijn, maar hoge factor VIII-spiegels die frequent voorkomen in combinatie met hyperhomocysteinemie. De laatste bevinding suggereert dat hyperhomocysteinemie veeleer een epifenomeen is dan een risicofactor voor trombose. Omdat hieraan geen klinische consequenties zijn verbonden, kan het testen op hyperhomocysteinemie in de genoemde patiëntencategorieën beter achterwege blijven.

### Referenties

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
2. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic*

*and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995: p.1279-327.

3. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.

4. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2080-5.

5. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.

6. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.

7. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.

8. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.

9. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5.

10. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.

11. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.

12. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.

13. Lentz SR. Homocysteine and cardiovascular physiology.

In: Carmel R, Jacobsen DW, eds. *Homocysteine in health and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p.441-50.

14. Woo KS, Sanderson JE, Sun YY, Chook P, Cheung AS, Chan LT, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000;101:2542-4.

15. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001;107:675-83.

16. Ungvari Z, Sarkadi-Nagy E, Bagi Z, Szollar L, Koller A. Simultaneously increased Tx(A2) activity in isolated arterioles and platelets of rats with hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1203-8.

17. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.

18. 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.

19. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.

20. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.

21. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761-7.

22. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

23. Lijfering WM, Coppens M, Van de Poel MH, Middeldorp S, Hamulyák K, Bank I, et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 2007;98:457-63.

24. Nainggolan L. Cremation of the homocysteine hypothesis: Another folic acid trial fails to impress. *Heartwire*, november 13, 2006. Te raadplegen op: [www.theheart.org/article/753473.do](http://www.theheart.org/article/753473.do) (bekeken op: 11 februari 2008).

25. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the

face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006;333:1114-7.

26. Martinelli I, Bucciarelli P, Zighetti ML, Cafro A, Mannucci PM. Low risk of thrombosis in family members of patients with hyperhomocysteinemia. *Br J Haematol* 2002;117:709-11.

27. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

28. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.

29. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501.

30. Lijfering WM, Veeger NJ, Brouwer JL, Van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica* 2007;92:1703-6.

31. Lijfering WM, Coppens M, Van de Poel MH, Middeldorp S, Hamulyák K, Veeger NJ, et al. Hyperhomocysteinemia is not a risk factor for venous and arterial thrombosis, and is associated with elevated factor VIII levels. *Thromb Res* 2008 (in press)

32. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1776-83.

Ontvangen 28 september 2007, geaccepteerd 15 januari 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. drs. W.M. Lijfering, arts-onderzoeker  
Dhr. prof. dr. J. van der Meer, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Divisie Haemostase, Thrombose en Rheologie  
Afdeling Hematologie  
Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen  
Tel.: 055 361 27 91  
E-mailadres: [w.lijfering@int.umcg.nl](mailto:w.lijfering@int.umcg.nl)

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflicten: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.