

Jan Lindemans van het Erasmus MC

## “Overtuigend bewijs homocysteïne

Homocysteïne is wel gepresenteerd als het grootste gevaar voor de volksgezondheid na cholesterol. De Rotterdamse biochemicus en klinisch chemicus Jan Lindemans houdt het na bijna 25 jaar onderzoek op ‘een stofje om onder de duim te houden’. Dat kan eenvoudig met elke dag een portie groenten of –desnoods– een foliumzuurtabletje.

**M**ensen met Alzheimer hebben het, net als mensen met atherosclerose of vrouwen met zwangerschapsvergiftiging. Parkinsonpatiënten hebben het óók, evenals jonge mensen met schizofrenie en veel senioren die een bot breken: .... een hoog homocysteïnegehalte. “Je kunt tegenwoordig bijna geen aandoening meer noemen of homocysteïne is er bij betrokken”, beaamt Jan Lindemans, sinds oktober 2004 hoogleraar Klinische Chemie aan het Erasmus Medisch Centrum. “Dat maakt homocysteïne uiteraard een zeer interessante stof, maar de vraag blijft: ‘Hebben we ook iets aan die wetenschap?’ Homocysteïne zit op een sleutelpositie in het metabolisme. Je kunt ook zeggen: ‘Het zou gek zijn als het homocysteïnegehalte niet verandert bij veel aandoeningen.’” Met bijna 25 jaar onderzoekservaring is Lindemans een groot inhoudelijk deskundige als het gaat om homocysteïne. Maar de hoogleraar blijkt tegelijkertijd ook een uitstekende criticaster van al diegenen die een hoog homocysteïnegehalte presenteren als het groot-

ste gevaar na cholesterol. “Alzheimerpatiënten vergeten goed te eten. Ouderen zien minder goed en zijn al slecht ter been. En als een groot deel van de wand van je aders vervet en verkalkt is, is het onmogelijk het homocysteïne laag te houden. Dus dat atherosclerosepatiënten, mensen met Alzheimer en osteoporose een verhoogd homocysteïnegehalte hebben, kan je nauwelijks een verrassing noemen.”

Desalniettemin gelooft Lindemans stellig dat homocysteïne ‘een stofje is om onder de duim te houden’ en eet hij dagelijks een ruime portie verse groenten. Het foliumzuur hierin brengt het homocysteïnegehalte namelijk snel en effectief omlaag. “Het is feitelijk heel erg makkelijk om te zorgen dat je homocysteïnegehalte in orde is. Voor zo’n veertig euro heb je een voorraad foliumzuurtabletten in huis voor een jaar. Een jaar statines tegen een hoog cholesterol kost een paar duizend euro.”

Dus iedereen zou acuut zijn homocysteïnegehalte moeten laten controleren? “Nee, want wat doe je vervolgens met die wetenschap? Foliumzuur brengt het homocysteïne omlaag, maar harde bewijzen dat dit resulteert in minder Alzheimer, hart- en vaatziekten of welke aandoening dan ook ontbreken. Alleen voor aangeboren afwijkingen, zoals neurale buisdefecten, is overtuigend bewezen via dubbelblinde interventiestudies dat foliumzuur helpt. Voor alle andere aandoeningen geldt dat het hoge homocysteïnegehalte een gevolg kan zijn en geen oorzaak. Ik ben betrokken geweest bij het advies van de Hartstichting. Zij adviseert om in situaties met een verhoogd risico het homocysteïne-niveau te meten en bij een niveau hoger dan 15 micromolair te behandelen. Daar is niet veel tegen, maar nogmaals er is óók geen hard bewijs dat het helpt.”



Foto: Levien Willemse

**Jan Lindemans: “In beleidsstukken wordt vaak geschreven over overdiagnostiek, maar onderdiagnostiek bestaat evenzeer.”**

### Extra dimensie

Homocysteïne is Lindemans’ belangrijkste onderzoeksthema. Maar in de dagelijkse praktijk van het runnen en leiden van één van de grootste ziekenhuislaboratoria in Nederland, het Erasmus MC, gaan er genoeg dagen voorbij dat andere zaken zijn aandacht volledig opeisen. “Wetenschappelijk gezien kan bestuderen van het metabolisme in het wormpje *C. Elegans* heel boeiend zijn, maar het concrete maatschappelijke belang van het werk in een ziekenhuislaboratorium biedt voor mij toch een extra dimensie. Zit het in het onderzoek even tegen, dan neem ik wat afstand. Want als hoofd Klinische Chemie kun je met groot gemak 100 of zelfs 200 procent van je

**Wat betekent een hoog homocysteïnegehalte?**

# voor gevaar ontbreekt”



tijd aan de dagelijkse patiënten-zorg besteden. Juist die combinatie van maatschappelijk belang en je eigen nieuwsgierigheid najagen vind ik prettig.”

Als voorbeeld van een lopend onderzoek met direct maatschappelijk belang noemt Lindemans het Rotterdamse onderzoek naar het

cytostaticum Methotrexaat dat onder meer wordt gebruikt voor de behandeling van acute leukemie. Methotrexaat remt de celdeling, en dus de groei van tumoren,

maar is ook giftig. Bij veel patiënten overheerst het gunstige, remmende effect, bij anderen helaas het toxische effect. In Rotterdam wordt gekeken waar die individuele verschillen vandaan komen. DNA-onderzoek legt bloot welke enzymen en receptoren onderling variëren. Zodat in

## Neem tijd voor goede interpretatie

de nabije toekomst een arts vooraf kan inschatten wat het effect van de behandeling zal zijn en wat de ideale dosis is. Het is ook een voorbeeld van het vele farmacogenetisch onderzoek in Rotterdam. Een link met het homocysteïne-onderzoek ontbreekt ook hier echter niet. Methotrexaat lijkt moleculair gezien als twee druppels water op foliumzuur.

Over de vraag waarom een hoog homocysteïnegehalte nu precies schadelijk zou zijn, bestaan volgens Lindemans alleen hypothesen. De stof zelf kan toxisch zijn omdat ze zwavelbruggen kan vormen. De relatie met botbreuken wordt bijvoorbeeld verklaard door verstoring van het netwerk van het boteiwit collageen. Een andere theorie is dat een hoog homocysteïnegehalte een tekort aan de bloeddrukregulator adenosine veroorzaakt waardoor bloedvaten niet snel en adequaat verwijden. Lindemans zelf heeft een voorliefde voor de hypothese dat een hoog homocysteïnegehalte schade veroorzaakt door een tekort aan het omzettingsproduct methionine.

“Methionine is nodig voor de methylering van DNA. Dat bepaalt bijvoorbeeld of genen aan- of uitstaan. De wetenschap begint pas net grip te krijgen op dit interessante fenomeen. Ook wij zijn nu bezig om dit thema op te pakken.”

### Haastje-repje

De Nederlandse laboratoriumdiagnostiek is goed, vindt de hoogleeraar. “Maar maakt de dokter er optimaal gebruik van? Diagnostiek moet uiteraard efficiënt en vaak haastje-repje. Onder die tijdsdruk heeft een arts vaak alleen oog voor de afwijkende waarde, maar het interpreteren van twintig parameters kost tijd. Neem die ook, en vraag eens vaker advies aan de klinisch chemicus, zou je tegen de arts willen zeggen. In beleidsstukken wordt vaak geschreven over *over-*

## Pasta met of zonder foliumzuur

In de VS zijn fabrikanten van meel, rijst en pasta sinds 1998 verplicht hun producten te verrijken met foliumzuur. Sindsdien is het percentage Amerikanen met een foliumzuurtekort gedaald van 22 naar 2%. Het aantal aangeboren afwijkingen daalde met een kwart. Ook op het terrein van hart- en vaatziekten lijkt de verrijking gunstig uit te pakken. Lindemans: “Er zijn nog geen cijfers gepubliceerd, maar eind juni was er een presentatie van het Amerikaanse Center for Disease Control in Milaan tijdens de vijfde internationale conferentie over homocysteïnemetabolisme. Hieruit bleek dat de daling in hart- en vaatziekten versterkt is door de toevoeging van foliumzuur aan meelproducten. Het lastige is natuurlijk dat er geen echte controlegroep is, het is geen dubbelblinde studie. Dus er is het nodige gesteggel over de statistische significantie.”

Zelf adviseerde Lindemans als lid van een commissie van de Gezondheidsraad de Nederlandse regering géén foliumzuurverrijking toe te staan, vanwege het ontbreken van kennis over mogelijke nadelige effecten. Terugkijkend aarzelt Lindemans bij de vraag of hij nog steeds achter het vijf jaar oude advies staat. “In beginsel wel. Ik vind dat we beter te voorzichtig kunnen zijn dan te progressief. Niemand kan overzien wat je teweegbrengt met de verrijkte voeding. Maar de extra voorlichting over foliumzuur die wij in 2000 bepleitten, is niet van de grond gekomen en dan kun je je afvragen of de overheid niet tekort schiet. Als ik nu moet kiezen, zou ik fabrikanten de vrijheid geven ook verrijkte producten op de markt te brengen. Laat de keuze aan het individu.”

diagnostiek, maar *onderdiagnostiek* bestaat evenzeer. Ook wordt er in mijn ogen nog te weinig gekeken naar de waarde van de verschillende vormen van diagnostiek. De vraag ‘Heeft het laboratorium niet een goed en goedkoop alternatief voor bijvoorbeeld een ingewikkelde radiologische methode?’ hoor ik te weinig. Misschien dat de diagnose-behandelcombinatie (DBC), die dit jaar is ingevoerd, daar verandering in gaat brengen. Nu moeten ziekenhuizen toch meer naar de kosten van de behandeling als geheel gaan kijken.” ●

Marga van Zundert