

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25970>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- ¹⁰ Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
- ¹¹ Demacker PNM, Reijnen IGM, Katan MB, Stuyt PMT, Stalenhoef AFH. Increased removal of remnants of triglyceride-rich lipoproteins on a diet rich in polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 1991;21:197-203.
- ¹² Spady DK, Woollett LA, Dietschy JM. Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr* 1993;13:355-81.

- ¹³ Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
- ¹⁴ Silveira A, Karpe F, Blomback M, Steiner G, Walldius G, Hamsten A. Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia. *Arterioscler Thromb* 1994;14:60-9.

Aanvaard op 14 oktober 1997

Het nut van het meten van de serumcholesterolconcentratie bij patiënten met coronaire hartziekte

A.F.H. STALENHOEF

Het is amper 10 jaar geleden dat de effectieve cholesterolverlagende werking van simvastatine bij patiënten met familiale hypercholesterolemie voor het eerst werd gerapporteerd, overigens vanuit Nederlandse centra.¹ Sindsdien heeft het gebruik van de cholesterol syntheseremmers een grote vlucht genomen bij de behandeling van vetstofwisselingsstoornissen en de preventie van coronaire hartziekten.²⁻⁴ Deze middelen verlagen niet alleen de concentratie 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol, maar ze veroorzaken ook een zekere daling van plasmatriglycerideconcentratie en een stijging van de beschermende 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterolconcentratie.

De resultaten van de 'Scandinavian simvastatin survival study' (4S) hebben laten zien dat bij patiënten met manifeste coronaire hartziekte en een serumcholesterolconcentratie > 5,5 mmol/l een reductie van die concentratie leidde tot een afname van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en zelfs tot een langere overleving (secundaire preventie).² Behalve 4S is er nog een tweede secundaire-preventietrial gepubliceerd, de 'Cholesterol and recurrent events trial' (CARE), waarvoor patiënten met een hartinfarct geselecteerd waren die een serumcholesterolconcentratie hadden lager dan 6,2 mmol/l en een LDL-cholesterolconcentratie tussen 3,0 en 4,5 mmol/l, volkomen gangbare waarden dus.³ Ook in de 'West of Scotland coronary prevention study' (WOSCOPS) bij mannen zonder manifeste coronairziekte (primaire preventie) met gemiddeld een serumcholesterolconcentratie van 7,1 mmol/l en een LDL-cholesterolconcentratie van 5,0 mmol/l leidde behandeling met een cholesterol syntheseremmer, pravastatine, tot een afname van de cardiale morbiditeit en mortaliteit, hoewel de absolute winst door het lage risico beperkt was.⁴ Bij deze grootschalige onderzoeken hebben zich geen belangrijke bijwerkingen voorgedaan, zodat de discussie over het gebruik van deze medicamenten meer

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2543, 2548 en 2551.

verschuift van 'schade versus profijt' naar 'kosten versus profijt'.⁵ De belangrijkste resultaten van de drie gepubliceerde onderzoeken met harde klinische eindpunten staan vermeld in tabel 1.

Behalve deze onderzoeken is ook een aantal 'angiografische' onderzoeken gepubliceerd, die het effect van cholesterolreductie op veranderingen in de coronaire vaatboom hebben onderzocht, zoals de 'Multicentre anti-atheroma study' en de 'Regression growth evaluation statin study'.^{6,7} Deze onderzoeken laten een afname in de snelheid van progressie van de atherosclerotische veranderingen zien in de niet met placebo behandelde groepen. Waarschijnlijk verhoogt verwijdering van lipiden uit vetrijke plaques de stabiliteit van de plaques; zo wordt rupturering van de afwijkingen, trombose en occlusie tegengegaan en verdere progressie van het atherosclerotische proces voorkomen.⁸ Intensieve verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie na een coronaire bypassoperatie verminderde de progressie van atherosclerose in de veneuze transplantaten.⁹

EFFECTEN VAN CHOLESTEROLSYNTHESEREMMERS, LOS VAN CHOLESTEROLVERLAGING

Van cholesterol syntheseremmers is nog een aantal effecten, los van cholesterolverlaging per se, beschreven die kunnen bijdragen aan de gunstige werking. Cholesterol syntheseremmers laten al na 1 maand behandeling een verbetering van de endotheelfunctie zien, zich uitend in zowel de basale als de gestimuleerde stikstofmonoxideafhankelijke vasodilatatie.¹⁰ Dit verklaart mogelijk mede de vermindering van ischemische episoden bij patiënten met coronaire hartziekte tijdens behandeling met deze middelen.¹¹ Effecten als plaquestabilisatie en verbetering van de endotheelfunctie hebben zelfs de aanzet gegeven tot het opzetten van vergelijkend onderzoek tussen percutane transluminale coronaria-angio-

Academisch Ziekenhuis, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Prof.dr.A.F.H.Stalenhoef, internist.

TABEL 1. Kenmerken en resultaten van 3 grote onderzoeken naar het effect van een cholesterolsyntheseremmer (statine) versus placebo op het ontstaan van hartinfarct en sterfte

onderzoek	onderzoekspopulatie				resultaten			
	naam	duur (in jaren)	aantal personen	man (in %)	gemiddelde leeftijd in jaren (uitersten)	daling in serum-LDL-cholesterolconcentratie (in %)	aantal personen met eindpunt (absoluut risico in %)	
						placebo	statine	p
4S ²	5,4	4444	81	58 (35-70)	35	256 (11,5)*	182 (8,2)*	0,0003
						189 (8,5)†	111 (5,0)†	< 0,00001
						502 (22,6)‡	353 (15,9)‡	< 0,00001
WOSCOPS ⁴	4,9	6595	100	55 (45-64)	28	248 (7,9)§	174 (5,5)§	< 0,001
CARE ³	5	4159	86	59 (21-75)	24	274 (13,2)§	212 (10,2)§	0,003
AFCAPS/ TexCAPS	5	6605	85	58 (m ≥ 45-73; ≥ 55-73)	25	162 (4,9)§	105 (3,2)§	< 0,001
LIPID	6	9014	83	62 (31-75)	25	455 (10,1)§	344 (7,4)§	< 0,00001

LDL = 'low-density'-lipoproteïne.

*Totale sterfte.

†Fataal myocardinfarct.

‡Niet-fataal myocardinfarct.

§Fataal en niet-fataal myocardinfarct.

||Gepresenteerd tijdens het congres van de American Heart Association op 14 november 1997.

plastiek en cholesterolreductie met syntheseremmers in de vorm van 'medicinale dotterprocedure' bij patiënten met instabiele angina pectoris of myocardinfarct zonder Q-golf.

Cholesterolverlaging door syntheseremmers gaat voorts gepaard met verandering in het metabolisme van bloedplaatjes en met een verminderde trombusvorming.¹² Verder zijn er nog immunosuppressieve eigenschappen gerapporteerd bij patiënten die een harttransplantatie ondergingen, hetgeen wordt toegeschreven aan remming van 'natural killer'-cellen.¹³ Of dit effect totstandkomt via reductie van niet-sterolbijproducten die gevormd worden in het pad van de cholesterolsynthese of via een synergistisch effect met ciclosporine is niet duidelijk. Ook is van de cholesterolsyntheseremmers in vitro een remmend effect op de proliferatie van gladde spiercellen vastgesteld.¹⁴ Of dit klinische relevantie heeft, moet nog blijken.

IS METING VAN DE

SERUMCHOLESTEROLCONCENTRATIE NOG NODIG?

Gezien de gunstige effecten van de cholesterolsyntheseremmers en het feit dat zowel in 4S als in WOSCOPS het effect van behandeling onafhankelijk is van het uitgangsniveau van de LDL-cholesterolconcentratie (tabel 2),^{3, 15} is wel geopperd patiënten met manifeste coronair-aandoeningen te behandelen met deze middelen en daarbij af te zien van meting en controle van de serumcholesterolconcentratie. Dit doet denken aan de behandeling met acetylsalicylzuur na een myocardinfarct of een bypassoperatie, waarbij ook niet eerst de plaatjesfunctie wordt getest.¹⁶ Kortom, waarom moeilijk doen als het makkelijk kan?

Er is een aantal argumenten om in ieder geval uitgangswaarden vast te stellen, in het eerste jaar het effect te controleren en daarna eenmaal per jaar het lipideprofiel vast te leggen:

- Familiaire dislipidemieën komen bij patiënten met premature vaataandoeningen relatief frequent voor. Daarbij kan het nodig zijn de dosering van de statinen aan te passen of soms combinatietherapie met fibraten voor te schrijven, afhankelijk van het type vetstofwisselingsstoornis.

- In het 4S-onderzoek is als streefwaarde een cholesterolniveau van < 5,2 mmol/l gehanteerd, waarbij de dosering simvastatine werd 'getitreerd' tot 40 mg/dag.² Uiteindelijk gebruikte eenderde van de populatie deze dosering om dit niveau te halen; het resultaat van behandeling moet dus bekend zijn.

TABEL 2. Uitgangswaarden van LDL-cholesterolconcentratie en aantal patiënten met cardiovasculaire gebeurtenissen in 3 onderzoeken met cholesterolsyntheseremmers (4S, CARE en WOSCOPS)²⁻⁴

onderzoek	LDL-cholesterolconcentratie (in mmol/l)	aantal patiënten met cardiovasculaire gebeurtenis (%)		relatief risico	NNT
		placebo	statine		
4S ²					
1e kwartiel	< 4,4	135 (25)	89 (17)	0,65	13
2e kwartiel	4,4-4,8	158 (30)	121 (21)	0,67	11
3e kwartiel	4,9-5,3	153 (26)	108 (18)	0,68	13
4e kwartiel	> 5,3	175 (31)	118 (21)	0,65	10
CARE ³					
1e tertiel	< 3,2	93 (21)	9 (22)	1,03	-
2e tertiel	3,2-3,9	311 (27)	239 (22)	0,74	20
3e tertiel	> 3,9	145 (31)	102 (21)	0,65	10
WOSCOPS ⁴					
< 4,9		110 (8)	71 (5)	0,63	33
≥ 4,9		138 (8)	103 (6)	0,73	50

LDL = 'low-density'-lipoproteïne; NNT = 'number needed to treat', dit is het aantal patiënten dat behandeld moet worden om gedurende de periode van onderzoek één gebeurtenis te voorkomen (= niet van toepassing).

- Uit het CARE-onderzoek blijkt dat de patiënten met zeer lage LDL-cholesterolspiegels als uitgangswaarde (< 3,2 mmol/l) geen baat hadden bij behandeling.⁴ Dit betreft weliswaar een kleine groep en deze bevinding heeft nog bevestiging, maar dit geeft aan dat in deze categorie andere factoren een belangrijke rol spelen ter verklaring van de vaataandoeningen, waarvoor nader onderzoek noodzakelijk is. Kennis van het basale lipideprofiel is dus nodig.

- Het 'Post coronary artery bypass graft'-onderzoek laat zien dat een agressieve verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie tot gemiddeld 2,5 mmol/l noodzakelijk is om de snelheid van progressie van afwijkingen in de veneuze transplantaten af te remmen.⁹ Een meta-analyse van 11 coronairangiografische trials bij patiënten met coronaire hartziekte liet zien dat een reductie van de LDL-cholesterolconcentratie van 44% gedurende 2,6 jaar tot een stilstand in het ziekteproces leidde.¹⁷ Afgezien van de vraag of een absolute reductie,¹⁷ dan wel een zekere drempel,⁹ moet worden bereikt om het atherosclerotische proces af te remmen, is kennis van het therapeutisch effect wel nodig.

- Controle van het lipideprofiel is een mogelijkheid om de therapietrouw te controleren. Wanneer een bepaalde patiënt op deze punten voldoende is beoordeeld, lijkt het afdoende de controle tot eenmaal per jaar te beperken, mede gezien het feit dat eventuele bijwerkingen zich vooral in het eerste jaar voordoen.¹⁸

Vooruitlopend op de resultaten van genoemde onderzoeken naar het effect van directe cholesterolverlaging bij patiënten met een acuut myocardinfarct, lijkt er geen reden behandeling met een cholesterolstremmer lang uit te stellen, mede gezien de besproken mogelijke 'andere' effecten. Binnen 12 tot 24 h na het ontstaan van het myocardinfarct kan nog een betrouwbaar beeld van de serumlipideconcentratie verkregen worden. Daarna kunnen er aanzienlijke veranderingen optreden onder invloed van acutefasereacties, die na circa 7 dagen een maximum bereiken en na 8 weken weer zijn hersteld.¹⁹ Uiteraard dient men met deze veranderingen rekening te houden bij de beoordeling van het effect van de ingestelde therapie.

CONCLUSIE

Cholesterolstremmers hebben overtuigend hun waarde bewezen bij de behandeling van patiënten met manifeste coronairandoeningen. Naast cholesterolverlaging zijn andere eigenschappen van deze middelen vastgesteld die mogelijk bijdragen aan het gunstig effect op het atherosclerotische proces. Redenen om de serumcholesterolconcentratie te meten zijn: vaststellen van de precieze hoogte van de serumcholesterolconcentratie en eventueel het type vetstofwisselingsstoornis, de mate van cholesterolreductie die nodig is, de beoordeling van effect van behandeling en de controle van therapietrouw.

NASCHRIFT

Tijdens het congres van de American Heart Association zijn op 14 november 1997 nog 2 grote interventieon-

derzoeken gepubliceerd: 'Air force coronary artery prevention study/Texas coronary prevention study' (AFCAPS/TexCAPS; primaire preventie met lovastatine) en 'Longterm intervention with pravastatin in ischemic disease' (LIPID; secundaire preventie). De belangrijkste resultaten zijn opgenomen in tabel 1.

ABSTRACT

The value of measuring the serum cholesterol level in patients with coronary heart disease. - Cholesterol synthesis (HMG-CoA reductase) inhibitors have proven their value in preventing cardiovascular events, especially in patients with manifest coronary heart disease. Besides cholesterol lowering a number of effects have been described which may contribute to the beneficial influence of these agents on the process of atherosclerosis. Measurement of serum lipids is still necessary for various reasons, namely, to know the degree of elevation in serum cholesterol and specific disturbances in lipid metabolism, the extent to which serum lipids must be lowered and the compliance with cholesterol lowering therapy.

LITERATUUR

- 1 Mol MJTM, Erkelens DW, Gevers Leuven JA, Schouten JA, Stalenhoef AFH. Effects of synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1986;ii:936-9.
- 2 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
- 3 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- 4 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 5 Westendorp RGJ, Smelt AHM. Cholesterolstremmers: cholesterolverlaging voor iedereen? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140: 411-4.
- 6 Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). MAAS investigators. *Lancet* 1994; 344:633-8.
- 7 Jukema JW, Bruschke AVG, Boven AJ van, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
- 8 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
- 9 The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336: 153-62.
- 10 O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
- 11 Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997;95:324-8.
- 12 Lacoste LL, Lam JYT, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7.

- ¹³ Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
- ¹⁴ Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, Soma MR, Gabbiani G, Fumagalli R, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993;101:117-25.
- ¹⁵ Scandinavian Simvastatin Survival Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345:1274-5.
- ¹⁶ Verheugt FWA. Het openhouden van coronaire omleidingen: waarom moeilijk als het ook makkelijk kan? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1645-6.

- ¹⁷ Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:386-8.
- ¹⁸ Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085-92.
- ¹⁹ Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-40.

Aanvaard op 23 september 1997

Is opsporing en behandeling van familiale hypercholesterolemie geïndiceerd bij kinderen?

H.D. BAKKER, A. WIEGMAN, J.C. DEFESCHE EN J.J.P. KASTELEIN

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomaal dominant overervende aangeboren stofwisselingsziekte, die predisponeert voor vroegtijdige atherosclerose. Het onderliggende defect, een mutatie in het gen dat codeert voor de 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterolreceptor, veroorzaakt reeds op de kinderleeftijd verhoogde concentraties van LDL-cholesterol en totaalcholesterol in het plasma. De prevalentie van de heterozygote vorm van FH werd tot voor kort geschat op 1:500 en FH is hiermee de meest voorkomende dominant erfelijke stofwisselingsziekte bij de mens,¹ maar er zijn aanwijzingen dat de aandoening frequenter voorkomt in Nederland.² FH is een moleculair heterogene aandoening, waarbij wereldwijd thans meer dan 300 mutaties in het LDL-cholesterolreceptorgen zijn beschreven.^{3,4} Een andere aandoening die gepaard gaat met een erfelijk verhoogde cholesterolconcentratie is familiair defect apolipoproteïne B100 (FDB), waarbij het klinische beeld niet te onderscheiden is van dat van FH.⁵ Beide aandoeningen worden gekenmerkt door vroeg optredende, ernstige atherosclerose met als gevolg coronaire hartziekte op jonge leeftijd, soms al vóór het bereiken van de 30-jarige leeftijd. Behalve door een positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten wordt FH gekenmerkt door xanthomen aan de achillespezen en de strekpezen van handen en voeten, een arcus lipoides corneae en xanthelasmata. Bij kinderen met FH ontbreken deze klinische verschijnselen meestal.

Men kan denken aan FH bij kinderen, indien de serumconcentraties totaalcholesterol en LDL-cholesterol boven het 95e percentiel voor geslacht en leeftijd liggen, in combinatie met het vóórkomen van FH bij één ouder.

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2543, 2545 en 2551.

Als men voor de diagnostiek bij kinderen in een FH-familie uitsluitend op de cholesterolconcentratie afgaat, zou het aantal fout-negatieve diagnoses aanzienlijk zijn.⁶ De over de tijd variabele expressie van FH en het frequent vóórkomen van een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie in de algemene bevolking maken de diagnose 'FH' bij kinderen soms lastig.

De huidige behandeling van kinderen met FH bestaat uit verbetering van het algehele risicoprofiel voor atherosclerose, waarbij het verlagen van de LDL-cholesterolspiegel het belangrijkste is. Een vetbeperkt dieet doet de cholesterolspiegel in het bloed met 10-15% dalen, terwijl een verdere verlaging van 15% bereikt kan worden door het geven van galzuurbindende harsen. De onlangs geïntroduceerde hydroxymethylglutaryl-coënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers (cholesterolsyntheseremmers) vormen momenteel de belangrijkste middelen voor de behandeling van hypercholesterolemie bij volwassenen, maar ze worden zeer zelden op de kinderleeftijd voorgeschreven, aangezien ze slechts voor gebruik op volwassen leeftijd zijn geregistreerd. Omdat sluitende diagnostiek mogelijk is en omdat coronaire hartziekten vroeg en soms zeer vroeg in de familie kunnen voorkomen, zouden kinderen met FH al vanaf jonge leeftijd behandeld kunnen worden.

Indien het belang van een dergelijke vroege opsporing groter zou worden, neemt eveneens de noodzaak tot opsporing toe. De vraag of tot een actievere opsporing van kinderen met FH zou moeten worden overgegaan, kan pas beantwoord worden door eerst de vraag te stellen of behandeling, en dan vooral met HMG-CoA-reductaseremmers, geïndiceerd is vóór het bereiken van de volwassen leeftijd. De uitkomsten van klinisch wetenschappelijk onderzoek, noodzakelijk voor het beantwoorden van deze vraag, zijn niet voorhanden.

Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr. H.D. Bakker en A. Wiegman, kinderartsen.

Academisch Medisch Centrum, afd. Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam.

Ir. J.C. Defesche, moleculair bioloog; dr. J.J.P. Kastelein, internist.

Correspondentieadres: dr. H.D. Bakker.