



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Opsporing van patiënten met familiale hypercholesterolemie in Nederland

Umans-Eckenhausen, M.A.W.; Defesche, J.C.; Scheerder, R.L.J.M.; Cliné, F.; Kastelein, J.J.P.

Publication date
1999

Published in
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Umans-Eckenhausen, M. A. W., Defesche, J. C., Scheerder, R. L. J. M., Cliné, F., & Kastelein, J. J. P. (1999). Opsporing van patiënten met familiale hypercholesterolemie in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1157-1161.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Het onderzoek werd uitgevoerd in opdracht van en met subsidie van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De data werden geanalyseerd door het NZi.

abstract

Tissue donation in nursing homes; an orientation regarding the number of potential donors and the knowledge and attitude of nursing home physicians and directors

Objective. To obtain an impression of the tissue donor potential in Dutch nursing homes and of the knowledge and the attitude of nursing home physicians and nursing home directors with regard to tissue donation. Also, to gain insight into the problems associated with activating tissue donation in nursing homes.

Design. Descriptive and inventory.

Method. The donor potential was calculated from data derived from the National nursing home registration system (SIVIS) in 1995. A questionnaire on the knowledge and attitude with regard to organ/tissue donation was sent to 400 randomly chosen nursing home physicians and all 323 nursing home directors.

Results. Out of the 10,619 somatic patients deceased in nursing homes in 1995, 2670 (25%) would have been suitable for skin and/or cornea donation. Other patients had comorbidity regarded as a contraindication for donorship or were over 80 years of age. Of the 9771 deceased psychogeriatric patients, virtually none were suitable as tissue donors. The response to the questionnaire was 55% among nursing home physicians and 66% among nursing home directors. Both groups showed inadequate knowledge with regard to tissue donation. Most nursing home physicians (85%) took a neutral position on tissue donation in nursing homes; most directors (88%) would support tissue donation in their nursing home. The two problems that were mentioned most in having a negative influence on tissue donation in nursing homes, were: the lack of knowledge of physicians and the refusal of donation by patients.

Conclusion. Some 2700 somatic nursing home patients an-

nually would be suitable for tissue donation. Determination of their willingness is necessary. Activating of tissue donation in nursing homes requires solving of the lack of knowledge.

literatuur

- 1 Wet op de orgaandonatie. Staatsblad 1996:370.
- 2 Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Circulaire aan artsen in Nederland betreffende de Wet op de orgaandonatie. CSZ/POD-968752. Rijswijk: Ministerie van VWS; 1996.
- 3 Wever LJS. Orgaandonatie, het juridisch kader. In: Wezel HBM van, Slooff MJH, Goor H van, redacteurs. Orgaandonatie. 1e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998. p. 13-21.
- 4 Stichting Bio Implant Services (BIS). Voorlopige jaarcijfers 1998. Leiden: BIS; 1999.
- 5 Jager KJ, Pol CC van der, Ooms ECM, Lim SI, Kaptijn HH, Persijn GG. Aantal potentiële hoornvlies-, hartklep-, bot- en huiddonors in vijf Nederlandse ziekenhuizen veel groter dan aantal daadwerkelijke donors. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:614-8.
- 6 Vehmeyer SBW, Brand JJ van den. Weefseldonatie. Nederlands Tijdschrift voor Intensive Care 1998;13:4-5.
- 7 Protocol Orgaan-/Weefseldonatie. Utrecht: Nederlandse Transplantatie Vereniging en Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing; 1997.
- 8 Kalter ESJ. Evaluatie van de weefseldonor. In: Wezel HBM van, Slooff MJH, Goor H van, redacteurs. Orgaandonatie. 1e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998. p. 170-5.
- 9 Jongh EJC de. De Wet orgaandonatie. Voorlopig sluitstuk van een emotioneel beladen discussie. Med Contact 1996;51:1289-91.
- 10 Zoelen AAJ van, Wintels PMAE, Gurp MEG van, Cleiren MPH, Hoorn W van, Kamp LJTh van der, et al. Vragen om donatie, een literatuuronderzoek. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1996.
- 11 SIG Zorginformatie. Jaarboek 1995. Utrecht: SIG Zorginformatie; 1996.
- 12 SIG Zorginformatie. Handboek SIVIS-registratie. Utrecht: SIG Zorginformatie; 1997.
- 13 Jaarverslag Stichting BIS Nederland. Leiden: Stichting Bio Implant Services; 1995.
- 14 Aangenendt-Siegers IP, Cools HJM. Doodsoorzaken in verpleeghuizen. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:2015-7.

Aanvaard op 1 maart 1999

Opsporing van patiënten met familiale hypercholesterolemie in Nederland

m.a.w.umans-eckenhausen, j.c.defesche, r.l.j.m.scheerder, f.cliné en j.j.p.kastel ein

Familiaire hypercholesterolemie (FH), met een geschat vóórkomen van 1 op de 400 à 500 personen, wordt gekenmerkt door met name vroegtijdig overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten.^{1 2} De voor leeftijd gestandaardiseerde sterfte bij deze patiënten is een factor 3 à 4 hoger dan voor de algemene bevolking. Uitein-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH), Paasheuvelweg 15, 1105 BE Amsterdam.

Mw.M.A.W.Umans-Eckenhausen, kinderarts, MBA; drs.R.L.J.M. Scheerder, voorzitter bestuur StOEH.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam.

Dr.ir.J.C.Defesche, moleculair bioloog; dr.J.J.P.Kastel ein, internist. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, afd. GZB/GZ, Den Haag.

Drs.F.Cliné, beleidsmedewerker.

Correspondentieadres: mw.M.A.W.Umans-Eckenhausen.

delijk is de levensverwachting van FH-patiënten 10-20 jaar korter. Belangrijke klinische symptomen, zoals xanthomen, xanthelasmata en premature atherosclerose, manifesteren zich meestal pas na het 30e levensjaar. Er is dus sprake van een lange presymptomatische periode. In Nederland zijn naar schatting zo'n 35.000 personen met FH. Velen zijn zich echter niet bewust van deze aandoening. Sinds het einde van de jaren tachtig is een effectieve medicamenteuze therapie voor deze patiënten beschikbaar, de hydroxymethylglutaryl-coënzym-A-(HMG-CoA)-reductaseremmers. Inmiddels is vast komen te staan dat deze nieuwe geneesmiddelen de cardiovasculaire én totale mortaliteit belangrijk laten dalen.³

samenvatting

Doel. Inventarisatie van de mogelijkheid om familieleden van patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) op te sporen met stamboomonderzoek en DNA-diagnostiek.

Opzet. Descriptief.

Methode. Van patiënten met de klinische diagnose 'FH' werd via één van de lipidepoliklinieken in het land DNA-onderzoek van het bloed verricht ter karakterisering van het gendefect. Indien een mutatie werd vastgesteld bij deze indexpatiënt, werd deze telefonisch door een medewerker van de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) verzocht om DNA-onderzoek te laten doen bij (vooral eerstegraads)familieleden. De gegevens werden opgeslagen in een databestand. De analyse betreft de patiënten die werden benaderd in 1994-1997, alsmede de personen bij wie in 1993-1995 ook de serumconcentratie van 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol werd bepaald.

Resultaten. Er werden 3013 personen benaderd en onderzocht: 146 indexpatiënten en 2867 familieleden. Bij 1067 familieleden werd de DNA-diagnose 'FH' gesteld (37,2%). Het betrof 585 (54,8%) vrouwen en 482 (45,2%) mannen. Van hen was 21,2% < 20 jaar, 37,0% 20-39 jaar, 26,6% 40-59 jaar en 15,2% ≥ 60 jaar; 44,1% rapporteerde bekend te zijn wegens een verhoogde cholesterolconcentratie, 29,4% werd behandeld met cholesterolverlagende medicatie en 6,1% leed aan een hart- en vaatziekte. Van de 990 op de serumconcentratie LDL-cholesterol onderzochte personen waren 325 (32,8%) drager van een mutatie in het LDL-receptorgen. Van hen had 21,2% een LDL-cholesterolconcentratie < P₉₅. In de niet-dragergroep had 14,6% een LDL-cholesterolconcentratie > P₉₅.

Conclusie. Opsporing van FH-patiënten is in de praktijk mogelijk en leidt tot het vinden van nog onbehandelde patiënten.

Maximale gezondheidswinst zou te behalen zijn als met de behandeling van FH-patiënten reeds in de pre-symptomatische periode aangevangen wordt. De Gezondheidsraad concludeerde in 1990 dan ook: 'Vooral personen met erfelijke hypercholesterolemie zouden op korte termijn geïdentificeerd moeten worden, liefst nog voordat deze genetische belasting heeft geleid tot afwijkingen. Dan is interventie nog efficiënt bij geringe kosten.'⁴ Ook internationale organisaties, zoals onlangs de WHO, wijzen op de wenselijkheid van vroegtijdige opsporing en behandeling van FH.⁵ Verschillende scenario's m.b.t. een dergelijk opsporingsprogramma zijn denkbaar, elk heeft echter eigen voor- en nadelen.

In Nederland werd in 1994 de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) opgericht met als belangrijkste doelstelling het opsporen van patiënten met FH, zodat vroegtijdige behandeling ingesteld kan worden. De basis van het opsporingsprogramma wordt gevormd door stamboomonderzoek en DNA-diagnostiek. Deze wijze van opsporing biedt een uitgelezen kans het programma zorgvuldig te inventariseren en te analyseren op kosteneffectiviteit, ethische aspecten en psychosociale gevolgen. Deze evaluatie is niet alleen relevant voor de opsporing van FH, maar ook voor toekomstig soortgelijk onderzoek naar andere autosomaal dominant overervende aandoeningen, zoals het multipole endocriene neoplasiesyndroom en erfelijke vormen van borstkanker.

FH-ziektebeeld. FH is een erfelijke vetstofwisselingsstoornis die predisponeert voor vroegtijdige atherosclerose van de coronaire, cerebrale en perifere arteriën. Inherent aan het autosomaal dominante overervingspatroon komt FH voor in de homozygote en heterozygote vorm. De onderliggende oorzaak van FH is een mutatie in het gen dat codeert voor de receptor voor 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol in de lever. Bij de heterozygote vorm van FH functioneert slechts 50% van deze receptoren, waardoor de serumcholesterolconcentratie kan stijgen tot 7,5-16 mmol/l. Volgens de laatste WHO-cholesterolconsensus ligt de 'ideale' LDL-concentratie voor volwassenen op 3,5 mmol/l of lager.⁵

FH wordt klinisch gekarakteriseerd door een selectieve verhoging van de serum-LDL-cholesterolconcentratie boven het 95e percentiel voor leeftijd en geslacht en door peesxanthomen, voornamelijk van de achillespees en de strekpezen van de hand. Verder kunnen een arcus lipoides corneae vóór het 40e levensjaar en xanthelasmata op beide oogleden aangemerkt worden als klassieke, maar niet pathognomonische symptomen. De diagnose 'FH' wordt meestal gesteld op grond van genoemde symptomen én de aanwezigheid van (premature) hart- en vaatziekten bij een patiënt, in combinatie met een positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten. Daar de lichamelijke kenmerken zich meestal op latere leeftijd openbaren, is het stellen van de diagnose bij jonge patiënten niet eenvoudig.

In een aantal gevallen is tegenwoordig een zekere diagnose van FH mogelijk door de mutatie in het LDL-receptorgen aan te tonen. Op dit moment zijn wereldwijd ongeveer 350 mutaties in dit gen aangetoond.⁶ Binnen de Nederlandse bevolking zijn nu meer dan 100 verschillende mutaties bekend (E.W.J. Redeker, schriftelijke mededeling, 1998). De behandeling van FH berust op het verlagen (normaliseren) van de serum-LDL-cholesterolconcentratie, waarbij dieet en cholesterolverlagende medicatie de pijlers van de behandeling vormen. Gezien de aanzienlijke reductie van de totale mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van behandeling van milde tot matige hypercholesterolemie met HMG-CoA-reductaseremmers, valt het te verwachten dat juist bij patiënten met FH die zijn blootgesteld aan het allerhoogste risico op premature hart- en vaatziekten, vroegtijdige behandeling zal resulteren in gezondheidswinst.³

methoden

De StOEH heeft ten doel personen met een erfelijke vorm van hypercholesterolemie op te sporen ten behoeve van vroegtijdige behandeling, alsmede het opzetten en instandhouden van een voor deze opsporing noodzakelijk registratiesysteem. Centraal bij de opsporing staan: identificatie van een zogenaamde indexpatiënt, stamboomanalyse en DNA-diagnostiek van bloedverwanten. Via één van de lipidepoliklinieken kunnen indexpatiënten geïdentificeerd worden. Internisten en cardiologen op deze poliklinieken sturen bloed voor DNA-onderzoek op naar het DNA-laboratorium van het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam, ter karakterisering van het gendefect van patiënten bij wie zij

de diagnose 'FH' stellen. Op dit moment wordt in dit laboratorium bij ongeveer 80% van deze patiënten een mutatie in het LDL-receptor- of apolipoproteïne(apo)-B-100-gen gevonden. Bij de resterende 20% van de onderzochte personen kan (nog) geen van de bekende 100 mutaties vastgesteld worden en betreft het waarschijnlijk een nieuwe, onbekende mutatie dan wel een patiënt met een andere (erfelijke) dyslipidemie.

Nadat een mutatie is vastgesteld bij een FH-patiënt, nu indexpatiënt, wordt deze telefonisch benaderd door een StOEh-medewerker. Deze geeft uitleg over de situatie en poogt direct dan wel indirect via de indexpatiënt in contact te treden met familieleden. In principe richt het onderzoek zich op de eerstegraadsbloedverwanten (kinderen en ouders, alsmede broers en zusters) en alleen als die FH blijken te hebben, wordt het onderzoek voortgezet in de volgende generatie. Bij afwezigheid van de eerstegraadsbloedverwanten worden direct de tweedegraadsfamilieleden in het onderzoek betrokken. De familieleden worden gewezen op het erfelijke risico dat zij dragen en op de mogelijkheid van DNA-diagnostiek en vroegtijdige behandeling. Bij een positieve reactie bezoekt de StOEh-medewerker de familieleden thuis, geeft voorlichting, vult een vragenlijst in, neemt bloed af voor diagnostiek en spreekt af wanneer en hoe men de uitslag gerapporteerd krijgt. Deze DNA-diagnostiek wordt verricht in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. Indien sprake blijkt te zijn van een mutatie en derhalve de diagnose 'FH' vaststaat, krijgt de onderzochte een set voorlichtingsmateriaal, een brief met de uitslag, een brief voor de huisarts en een brief voor één der lipidepoliklinieken toegestuurd. Patiënt wordt geadviseerd contact op te nemen met de huisarts en zo mogelijk eenmalig een lipidepolikliniek in de eigen regio te bezoeken.

De resultaten betreffen de personen die in 1994-1997 door de StOEh werden onderzocht. Hun gegevens werden opgeslagen in een databestand. Tevens werd in de jaren 1993-1995 door de StOEh, in samenwerking met de lipidewerkgroep van het AMC, bij personen die participeerden in het familieonderzoek DNA-diagnostiek verricht en de serum-LDL-cholesterolconcentratie bepaald. (In 1993 werd aangevangen met de oprichting van de StOEh vanuit de lipidewerkgroep. In 1994 is het familieonderzoek van de stichting feitelijk van start gegaan.)

resultaten

Er participeerden 3013 personen. Het betrof 146 indexpatiënten; zij dienden als uitgangspunt voor het starten van familieonderzoek bij eveneens 146 families. Het totaal aantal onderzochte familieleden bedroeg 2867. In tabel 1 staan de belangrijkste gegevens van de opsporing. In totaal werd bij 1067 van de 2867 onderzochte familieleden de diagnose 'FH' gesteld (37,2%). De onderzochten waren in 53,6% van de gevallen vrouw en in 46,4% man. De leeftijdsverdeling van de onderzochten was als volgt: 17,2% betrof jongeren onder 20 jaar, 33,5% had een leeftijd van 20-39 jaar, 31,5% was 40-59 jaar en 17,8% was 60 jaar of ouder.

TABEL 1. Geslachts- en leeftijdsverdeling en DNA-diagnose van familiale hypercholesterolemie (FH) van 2867 onderzochte familieleden van 146 indexpatiënten met FH, opgespoord door de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie in 1994-1997

	jaar				totaal (%)
	1994	1995	1996	1997	
vrouwen	272	140	421	704	1 537 (53,6)
mannen	240	119	347	624	1 330 (46,4)
< 20 jaar	137	29	130	197	493 (17,2)
20-39 jaar	150	103	253	454	960 (33,5)
40-59 jaar	144	77	262	421	904 (31,5)
≥ 60 jaar	81	50	123	256	510 (17,8)
totaal	512	259	768	1 328	2 867 (100,0)
van wie met FH	195	100	289	483	1 067 (37,2)

In tabel 2 zijn de gegevens van de 1067 opgespoorde FH-patiënten weergegeven. Het betrof 585 (54,8%) vrouwen en 482 (45,2%) mannen. De leeftijdsverdeling van hen door de jaren heen was: 21,2% jonger dan 20 jaar, 37,0% 20-39 jaar, 26,6% 40-59 jaar en 15,2% ≥ 60 jaar. Van de 1067 personen rapporteerde 44,1% bekend te zijn wegens een verhoogde cholesterolconcentratie, 29,4% werd reeds behandeld met cholesterolverlagende medicatie en 6,1% leed aan een of andere vorm van hart- en vaatziekten.

De resultaten van het onderzoek naar de serumconcentratie LDL-cholesterol zijn vermeld in tabel 3. Van de 990 onderzochte personen waren 325 (32,8%) drager van een mutatie in het LDL-receptorgen. In deze groep dragers had 21,2% een LDL-cholesterolconcentratie beneden het 95e percentiel voor leeftijd en geslacht. Diagnostiek op basis van een eenmalige meting van de serumcholesterolconcentratie zou ruim 20% fout-negatieve diagnoses opleveren. In de niet-dragergroep had

TABEL 2. Gegevens van 1067 familieleden met familiale hypercholesterolemie (FH), opgespoord door de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie in 1994-1997

	jaar				totaal (%)
	1994	1995	1996	1997	
<i>geslacht</i>					
vrouwen	104	53	163	265	585 (54,8)
mannen	91	47	126	218	482 (45,2)
<i>leeftijd in jaren</i>					
< 20	69	8	59	90	226 (21,2)
20-39	57	44	102	192	395 (37,0)
40-59	46	31	88	119	284 (26,6)
≥ 60	23	17	40	82	162 (15,2)
<i>voorgeschiedenis</i>					
bekend wegens serum-cholesterolconcentratie > 7,5 mmol/l	81	39	138	213	471 (44,1)
behandeling met cholesterolverlagende medicatie	59	22	109	124	314 (29,4)
bekend wegens hart- en vaatziekten	12	8	19	26	65 (6,1)
totaal	195	100	289	483	1 067 (100)

TABEL 3. Samenhang tussen dragerschap van een mutatie in het 'low-density'-lipoproteïne(LDL)-receptorgen en serumconcentratie LDL-cholesterol bij 990 personen (%) opgespoord door de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie in 1993-1995

	serumconcentratie LDL-cholesterol	
	> P ₉₅ *	< P ₉₅ *
genmutatiedragend		
ja (n = 325)	256 (78,8)	69 (21,2)
nee (n = 665)	96 (14,6)	569 (85,4)
jonger dan 18 jaar;		
genmutatiedragend		
ja (n = 76)	70 (92,1)	6 (7,9)
nee (n = 77)	10 (13,0)	67 (87,0)

*In vergelijking met personen die overeenkomen wat betreft leeftijd en geslacht.

14,6% een LDL-cholesterolconcentratie boven het 95e percentiel voor leeftijd en geslacht.

beschouwing

Met het onderzoek door de StOEH naar familiale hypercholesterolemie bleek het mogelijk met behulp van DNA-diagnostiek een aantal nieuwe dragers te identificeren. Ongeveer 8 van de gemiddeld 20 familieleden die via één indexpatiënt opgespoord en onderzocht werden, had FH (37%). Indien tweedegraadsfamilieleden in het onderzoek betrokken werden, bij afwezigheid van eerstegraadsbloedverwanten, was het identificatiepercentage niet hoger dan tussen 25 en 50. Familieleden toonden een grote bereidheid om zich te laten onderzoeken. De participatiegraad lag boven de 90%. Die hoge participatiegraad werd onder meer bereikt, doordat het onderzoek kosteloos kon worden aangeboden. Van de geïdentificeerde FH-patiënten was 44% reeds bekend wegens een cholesterolconcentratie van meer dan 7,5 mmol/l en werd 29% behandeld met enige vorm van cholesterolverlagende medicatie.

Deze resultaten geven aan dat opsporing van FH-patiënten met dit programma mogelijk is en dat een preventieve behandeling nog kan worden ingezet. Binnen de groep niet-dragers van het FH-gen had ongeveer 15% een cholesterolconcentratie boven het 95e percentiel. Dit percentage is hoger dan op grond van gegevens van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) geschat kan worden.⁷ Dit is mogelijk een gevolg van het feit dat FH-patiënten met ernstiger uitingen van de ziekte eerder een polikliniek bezoeken en onderhavig zijn aan selectiebias.⁸ Binnen de groep FH-mutatiedragers had 21% een LDL-cholesterolconcentratie onder het 95e percentiel. Hiervoor zijn een aantal verklaringen mogelijk. Fluctuaties in de serum-LDL-cholesterolconcentratie, dieetveranderingen, seizoensinvloeden en de bepaling op zich zijn bekende oorzaken van een relatief lage waarde, waarbij later alsnog een hogere waarde gevonden zou kunnen worden. De afhankelijkheid van het fenotype aan het genotype behoort eveneens tot de mogelijkheden; naargelang de mutatie ernstiger is, kan een groter defect in de LDL-cholesterolopname in de lever verwacht worden, met daarbij hogere serum-LDL-cho-

lesterolconcentraties.⁹ Voorts kan er sprake zijn van non-penetrantie; bij FH is men er altijd van uitgegaan dat de aandoening 100% penetrant is; deze opvatting moet mogelijk bijgesteld worden.

Op middellange en lange termijn kunnen de resultaten van het huidige opsporingsprogramma geëvalueerd worden. Immers, vragen als: 'Laat eenieder die opgespoord is zich ook daadwerkelijk behandelen? Is er gezondheidswinst te behalen voor het individu en voor de bevolking in het algemeen? Hoe hangen de kosten en baten met elkaar samen?', zijn nog onbeantwoord. Daarnaast zou deze methode van opsporing eveneens model kunnen staan voor de opsporing van andere dominant overervende aandoeningen.

Geconcludeerd kan worden dat de beschreven methode van opsporing van FH-patiënten mogelijk is en leidt tot het vinden van nog onbehandelde FH-patiënten. Over de psychosociale gevolgen en de kosteneffectiviteit van dit programma kan pas in een later stadium gerapporteerd worden.

De internisten en cardiologen die participeren in het Netwerk van Nederlandse Lipidepoliklinieken spoorden de indexpatiënten op, de afdeling Antropogenetica van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam verrichtte de DNA-diagnostiek en prof.dr.J.W.ten Cate, internist, en mw.prof.dr.L.J.Gunning-Schepers, epidemioloog, leverden commentaar op het manuscript.

abstract

Tracing patients with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands

Objective. To inventory the possibilities of tracing relatives of patients with familial hypercholesterolaemia (FH) by means of family tree research and DNA diagnostics.

Design. Descriptive.

Method. Blood from patients with the clinical diagnosis of 'FH' was sent, through one of the lipid outpatient clinics in the country, to the Foundation for Tracing Hereditary Hypercholesterolaemia (StOEH) for DNA examination, to characterize the genetic defect. If a mutation was diagnosed in this index patient, he was invited by telephone by a StOEH staff member to have DNA testing done in relatives (especially those of the first degree). The data were stored in a data base. The analysis concerns the patients approached in 1994-1997, as well as those in whom the serum concentration of LDL cholesterol was also determined in 1993-1995.

Results. A total of 3013 persons were approached and examined: 146 index patients and 2867 relatives. The DNA diagnosis of 'FH' was made in 1067 relatives (37.2%), 585 (54.8%) women and 482 (45.2%) men. Of these, 21.2% were younger than 20 years, 37.0% 20-39 years, 26.6% 40-59 years and 15.2% ≥ 60 years; 44.1% reported being known with a raised cholesterol level, 29.4% were treated with cholesterol-reducing drugs and 6.1% were suffering from a cardiovascular disease. Of the 990 persons in whom the serum LDL cholesterol level was determined, 325 (32.8%) were carriers of a mutation in the LDL receptor gene. 21.2% Of them had a LDL cholesterol level < P₉₅. In the non-carrier group, 14.6% had a serum LDL cholesterol level > P₉₅.

Conclusion. Tracing FH patients is feasible in practice and leads to detection of as yet untreated patients.

Literatuur

- ¹ Havekes LM, Frants RR, Stiphout WAHJ van, Stalenhoef AFH. Familiaire hyperlipoproteïnemie. *Hart Bulletin* 1989;20:131-5.
- ² Lansberg PJ, Ree MA van der, Kastelein JJP, Ende A van der, Wille C, Bakker S, et al. Prevalence and characteristics of major hereditary disorders of lipoprotein metabolism identified in general practice in Hoofddorp, the Netherlands. In: Defesche JC, Lansberg PJ, editors. *The molecular basis and treatment of familial hypercholesterolemia*. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 1993. Amsterdam: Thesis; 1993. p. 200-22.
- ³ Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-52.
- ⁴ Gezondheidsraad. Advies 1990/11. Cholesterol. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad; 1990.
- ⁵ Familial hypercholesterolaemia. Report of a WHO consultation: WHO/HGN/CONS/98.7. Genève: WHO; 1998.
- ⁶ Day INM, Whittall RA, O'Dell SD, Haddad L, Bolla MK, Gudnason V, et al. Spectrum of LDL receptor gene mutations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Human Mutations* 1997;10:116-27.
- ⁷ Smit HA, Verschuren WMM, Bueno de Mesquita HB, Seidell JC. Het MORGEN-project. Nr 263200001. Bilthoven: RIVM; 1994.
- ⁸ Defesche JC, Kastelein JJP. Het low density lipoproteïnegehalte heeft een beperkte voorspellende waarde bij de diagnose van familiale hypercholesterolemie. In: Cate JW ten, redacteur. *Trombose, atherosclerose en ontsteking*. Leiden: De Bink; 1997. p. 133-5.
- ⁹ Sun XM, Patel DD, Knight BL, Soutar AK. Influence of genotype at the low density lipoprotein (LDL) receptor gene locus on the clinical phenotype and response to lipid-lowering drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 136:175-85.

Aanvaard op 18 januari 1999

Geschiedenis der geneeskunde

'Het is noodzakelijk dat de vrouwelijke artsen zich aaneensluiten': Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen, 1933-1998

f.m.m.griffioen

De Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen (VNVA) vierde onlangs haar 65e verjaardag. De aanleiding tot de oprichting vormde de slechte positie van vrouwelijke artsen op de arbeidsmarkt in Nederland. In dit artikel ga ik in op een aantal lotgevallen van deze vereniging in de afgelopen 65 jaar, waarin de VNVA zich ontwikkeld heeft tot de huidige ruim 2600 leden tellende vertegenwoordiging van vrouwelijke artsen. De titel van het artikel is ontleend aan de toespraak van Elise Sanders (1882-1959) op 16 oktober 1933, die daarmee de aanzet gaf tot de daadwerkelijke oprichting van de VNVA.

voorgeschiedenis

In 1927 werd Cornelia de Lange (1871-1950) benoemd tot hoogleraar Kindergeneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam, toen nog Gemeentelijke Universiteit genoemd. Deze benoeming betrof niet alleen de eerste vrouwelijke gewone hoogleraar in de Geneeskunde, maar ook de eerste vrouwelijke gewone hoogleraar in Nederland. De geschiedenis van de vrouwelijke artsen begint al eerder, met name bij de toestemming die minister Thorbecke in 1871 aan de vader van Aletta Jacobs (1854-1929) verleende op een verzoek van Aletta zelf om aan de Groningse Universiteit te mogen studeren.¹ Haar voorbeeld werd gevolgd door steeds meer vrouwen, zodat in de jaren twintig van deze eeuw het verschijnsel 'vrouwelijke arts' niet meer zo exceptioneel was.

Mw.dr.F.M.M.Griffioen, anatoom, Weerdestein 168, 1083 GL Amsterdam.

Zie ook de artikelen op bl. 1134 en 1167.

samenvatting

Na een korte voorgeschiedenis werd in 1933 de Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke Artsen (VNVA) opgericht met als doelstelling: behartiging van de belangen van de Nederlandse vrouwelijke arts. In de jaren dertig was circa 5% van de artsen vrouw. Hun positie op de arbeidsmarkt was verre van gelijkwaardig aan die van hun mannelijke collegae. In 1949 speelden enkele VNVA-leden een belangrijke rol bij de erkenning van de belangen van vrouwen door in dit tijdschrift over anticonceptie te publiceren. Naast de nog steeds noodzakelijke behartiging van de belangen van vrouwelijke artsen behoort het bevorderen van een gendersensitieve gezondheidszorg tot de doelstellingen van de nu ruim 2600 leden tellende vereniging.

De toename van het aantal vrouwelijke geneeskundestudenten aan de universiteiten vormde aan het einde van de vorige eeuw een punt van hevige discussie. Sommige artsen, zoals de Utrechtse hoogleraar Neurologie en Psychiatrie Cornelis Winkler (1855-1941), waren felle tegenstanders van het studeren door vrouwen, ook wel 'vrouwenstudie' genoemd. Hij vroeg zich openlijk af of het fysieke gestel van vrouwen dat wel toeliet en of daardoor haar rol bij de voortplanting niet dreigde verloren te gaan. De hoogleraar Gynaecologie en Obstetrie Hector Treub (1856-1920) daarentegen beantwoordde zowel de vraag of de vrouw geschikt is voor de studie als de vraag of de studie geschikt is voor de vrouw bevestigend.²

Een belangrijke voorvechtster van de zogenaamde vrouwenstudie was de tweede vrouwelijke arts in Neder-