

ERFELIJKE AANDOENING

Rens Reeskamp

arts-onderzoeker afdeling
Vasculaire Geneeskunde,
Amsterdam UMC

Meeike Kusters

kinderarts afdeling Kinder-
geneeskunde, Amsterdam UMC

Bert Wiegman

kinderarts en kindercardioloog
afdeling Kindergeneeskunde,
Amsterdam UMC

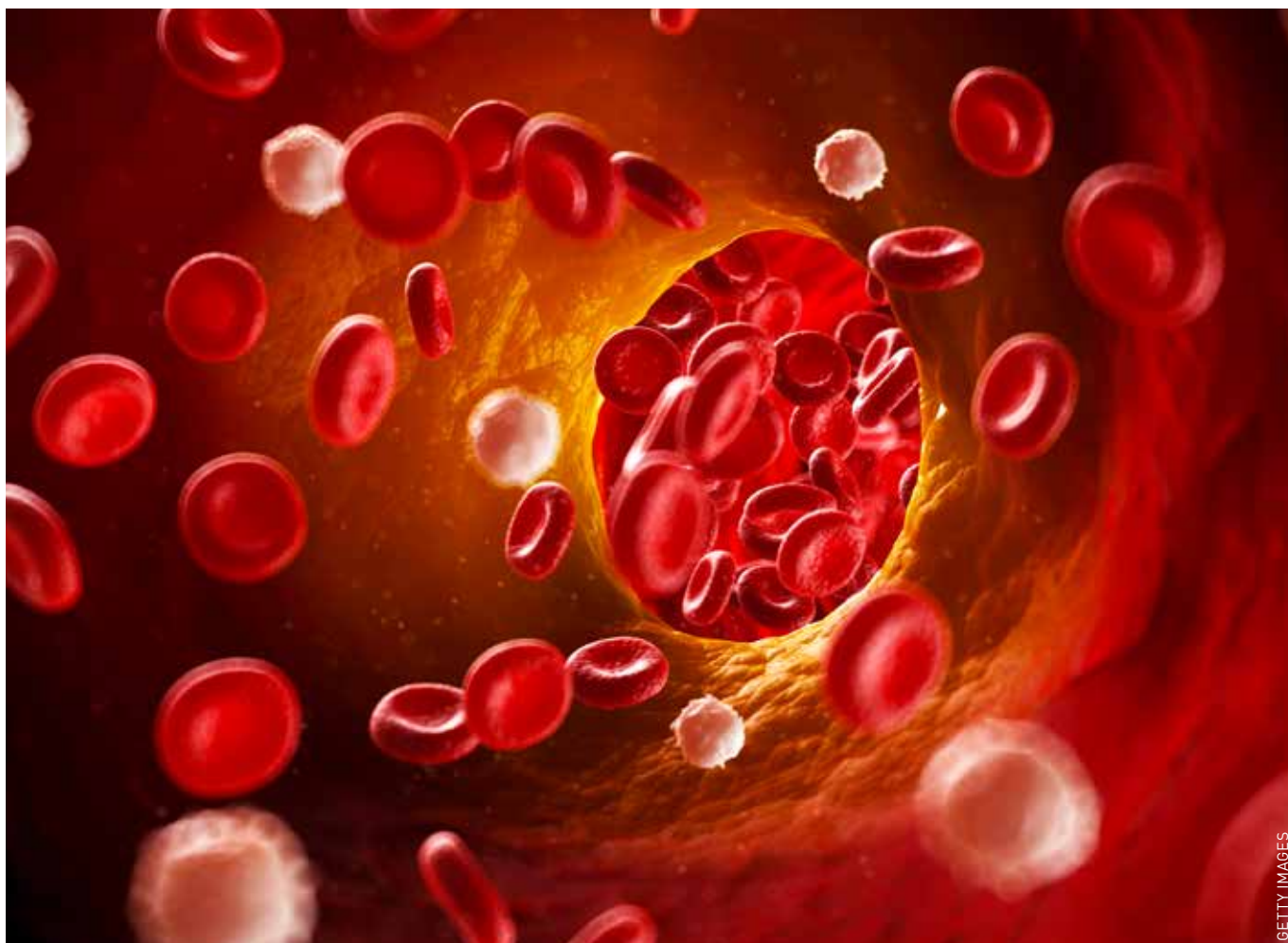
Roeland Huijgen

internist-vasculair geneeskundige
afdeling Inwendige Geneeskunde,
Spaarne Gasthuis Hoofddorp en
Haarlem

BEHANDELING OP KINDERLEEFTIJD VOORKOMT HART- EN VAATZIEKTEN

Familiaire hypercholesterolemie: wees er vroeg bij!

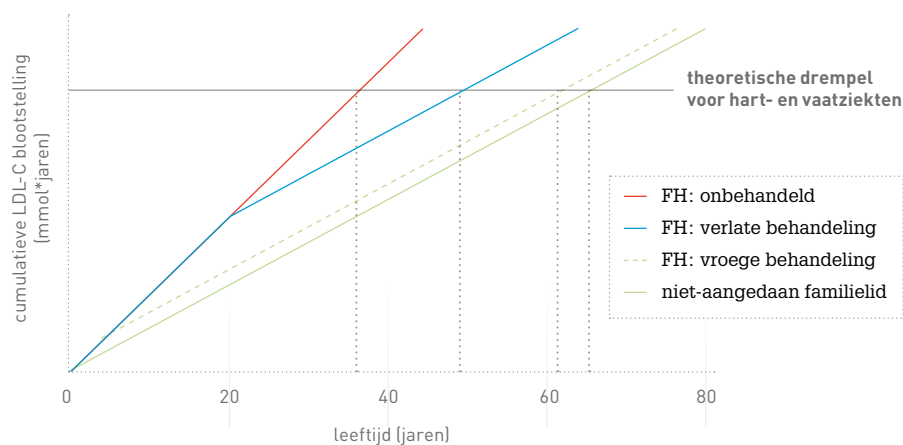
FH is een frequent voorkomende genetische aandoening met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Vroege opsporing kan veel problemen voorkomen, maar met die wetenschap gebeurt nog weinig.



GETTY IMAGES

De erfelijke aandoening familiale hypercholesterolemie (FH) wordt veroorzaakt door mutaties in genen die betrokken zijn bij de klaring van het *low-density lipoprotein* (LDL)-cholesterol. Hierdoor hebben FH-patiënten een verhoogd LDL-cholesterol in het bloed, wat kan leiden tot hart- en vaatziekten op jonge leeftijd. FH-patiënten met een LDL-cholesterol boven de 5,5 mmol/l hebben een meer dan twintigmaal hoger risico op hart- en vaatziekten dan mensen zonder FH met een LDL-cholesterol onder de 3,5 mmol/l. Nog markanter is dat FH-patiënten met een even hoog cholesterol als iemand zonder FH nog steeds een twee tot drieënhalve hoger risico hebben op hart- en vaatziekten.¹ Het verschil is dat een FH-patiënt een genetische aandoening heeft met vanaf de geboorte een verhoogd cholesterol, terwijl de niet-FH-patiënt dit pas op latere leeftijd ontwikkelt. Naast de hoogte van het LDL-cholesterol is dus ook de duur van de blootstelling aan LDL-cholesterol bepalend ('LDL-pakjaren') voor het risico op hart- en vaatziekten. De *figuur* illustreert hoe een levenslange LDL-cholesterolblootstelling opbouwt in de tijd, bij 'gewone' mensen en bij FH-patiënten. Gelukkig hebben we tegenwoordig veilige medicijnen om het LDL-cholesterol te verlagen. Voor FH-patiënten zijn dat statines, ezetimibe, en antilichamen tegen PCSK9. Essentieel voor het voorkomen van hart- en vaatziekten in FH-patiënten is een vroege opsporing van FH, zodat de cholesterolverlagende behandeling op jonge leeftijd kan worden gestart.

LDL-blootstelling voor (behandelde) FH-patiënten en niet-aangedane familieleden



Grafiek geeft relatie tussen leeftijd en cumulatieve LDL-cholesterolblootstelling weer voor FH-patiënten (rode lijn) en niet-aangedane familieleden (groene lijn). Behandeling zorgt voor het afbuigen van de lijn in FH-patiënten (blauwe lijn). Als eerder wordt gestart met behandeling, is het effect op hart- en vaatziekten nog groter (groene stippellijn).

Vroege opsporing van FH is essentieel om hart- en vaatziekten te voorkomen

Cascadescreening

FH is een autosomaal dominant overervende aandoening. Dit betekent dat het hebben van één pathogeen allel voor FH al aanleiding geeft tot FH en 50 procent van de kinderen van FH-patiënten dit allel overerft. Bovendien is het een veelvoorkomende aandoening: elke huisartspraktijk heeft meerdere FH-patiënten, en de prevalentie wordt tussen de 1:200 en 1:250 geschat.

De klinische FH-diagnose is gebaseerd op een combinatie van de LDL-cholesterolconcentratie, de familieanamnese voor hart- en vaatziekten en uiterlijke kenmerken (pees-xanthomen, xantheleasmaten en arcus lipoides) – samengevat in de

Dutch Lipid Clinic Network-criteria (online beschikbaar via leeffh.nl). Afhankelijk van deze score kan DNA-onderzoek worden ingezet. Als bij DNA-onderzoek een mutatie aan het licht komt, luidt het advies om cascade-screening (enkelvoudig genetisch onderzoek) in de familie uit te voeren voor het vroeg opsporen van eerstegraadsfamilieleden met FH.²

Van 1994 tot 2014 paste de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) cascade-screening succesvol toe, wat resulteerde in inmiddels meer dan 30 duizend opgespoorde en DNA-bewezen patiënten met FH. Helaas staakte de overheid in 2013 de ondersteuning voor actieve opsporing, blijkbaar in de veronderstelling dat specialisten en huisartsen hiervoor zorg zouden gaan dragen. De praktijk bleek echter weerbarstig. Werden vóór 2014 voor elke FH-patiënt circa veertien familieleden gescreend op FH en zo elk jaar tweeduizend nieuwe FH-patiënten opgespoord, na 2014 zakte dit aantal tot onder de 1,3 gescreend familielid per nieuwe FH-patiënt.³

LEEFH

Sinds 2014 ondersteunt de stichting Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheids-

onderzoek Familiaire Hypercholesterolemie (LEEFH) het familieonderzoek naar FH. Helaas heeft LEEFH geen beschikking over ‘genetic field workers’, waardoor actief benaderen van familieleden van de indexpatiënt een goede samenwerking vereist tussen de behandelend arts (in overleg met de FH-consultant in het ziekenhuis), de indexpatiënt en LEEFH-medewerkers. Met regionale initiatieven van inmiddels 26 ziekenhuizen in Nederland, ondersteunt LEEFH artsen en patiënten in zogenaamde LEEFH-centra. Op deze manier wordt er

Behandeling vanaf de kinderleeftijd leidt tot minder hart- en vaatziekten

gestreefd naar herstel van effectieve en vroege opsporing van de 42 duizend nog niet gediagnosticeerde FH-patiënten in Nederland. Om dit te bereiken is het belangrijk dat iedere arts en FH-consultant die patiënten met hypercholesterolemie behandelt, zijn weg naar LEEFH weet te vinden. De kosten voor genetische diagnostiek naar FH vallen binnen de basiszorgverzekering van de patiënt; cascade-screening van familieleden bij een bekende mutatie wordt vooralsnog bekostigd door het centrale laboratorium van het Amsterdam UMC.

Vanaf 8 jaar behandelen

Eind jaren negentig werden de eerste onderzoeken met statines bij kinderen uitgevoerd. In een twee jaar durend onderzoek bij 214 kinderen met moleculair bewezen FH (leeftijd 8 tot 18 jaar) werd pravastatine met placebo vergeleken.⁴ De vaatwand van de halsslagader van kinderen met FH bleek al ‘dikker’ te zijn dan die van niet-aangedane broers en zussen. Zo werd al op jonge leeftijd het effect van de ‘LDL-blootstelling’ gevisualiseerd. Twee jaar later was de vaatwanddik-

te in de placebogroep toegenomen en in de behandelde FH-kinderen was de vaatwanddikte afgenomen. Mede op grond hiervan is het advies om kinderen met FH en een LDL-cholesterol > 4 mmol/l vanaf 8 jaar al te behandelen met een statine.⁵ Twintig jaar na de start van het placebogecontroleerde onderzoek werden dezelfde FH-patiënten opgeroepen. Ook werden de ouders met FH meegenomen als ‘historische controles’. Daar de introductie van statines pas rond 1988 plaatsvond, konden de ouders van kinderen in dit cohort gemiddeld pas vanaf de leeftijd van 32 jaar met statines zijn behandeld: een ideale controlegroep voor de veel ‘jonger’ behandelde kinderen. Het aantal uitingen van hart- en vaatziekten was drastisch verlaagd ten opzichte van hun aangedane ouders: slechts één van de FH-kinderen onderging tijdens follow-up een dotterbehandeling, en geen van de vanaf kinderleeftijd behandelde FH-patiënten overleed aan de gevolgen van hart- en vaatziekten voor hun 40ste. Dit in tegenstelling tot hun ouders met FH, van wie in dezelfde leeftijdsrange ruim een kwart al leed aan een vorm van hart- en vaatziekten, en 7 procent hieraan zelfs al was overleden (zie de *figuur* bij de onlineversie van dit artikel).⁶

Tijd om te voorkomen

Er zijn nog 42 duizend FH-patiënten niet gediagnosticeerd en dus vaak onbehandeld in Nederland. Ook voor deze ‘verborgen’ patiënten geldt dat de ‘LDL-blootstelling’ het risico op hart- en vaatziekten bepaalt.

Het wordt hoog tijd om hart- en vaatziekten te voorkomen in FH. Denk daarom bij elke patiënt met hypercholesterolemie aan FH, en verwijst eventueel naar een LEEFH-centrum voor diagnostiek en behandeladvies, gecombineerd met opstarten van cascade-screening in de familie.

Effectieve behandelopties voor cholesterolverlaging zijn beschikbaar. En behandeling vanaf de kinderleeftijd leidt tot een sterke reductie in hart- en vaatziekten, hetgeen het grote belang van vroegdetectie van FH nog eens benadrukt. ■

contact

l.f.reeskamp@amsterdamumc.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Rens Reeskamp is medeoprichter van Lipid Tools en heeft deelgenomen aan een door Amgen gesponsorde studiereis in 2017. Bert Wiegman heeft in 2017 eenmalig een sprekershonorarium ontvangen van MSD voor nascholing voor de Landelijke Huisartsen Vereniging. Roeland Huijgen heeft in 2018 eenmalig een adviesraadbijeenkomst bijgewoond voor Sanofi en de vergoeding hiervoor is ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek geheel overgemaakt naar Stichting Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek Slotervaart Ziekenhuis (SKWOSZ).

Dit artikel kwam tot stand in samenspraak met stichting LEEFH.

web

De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.