

Opsporing en behandeling van patiënten met een erfelijk verhoogd cholesterol in de dagelijkse praktijk

Een hoog cholesterol kan erfelijk zijn!

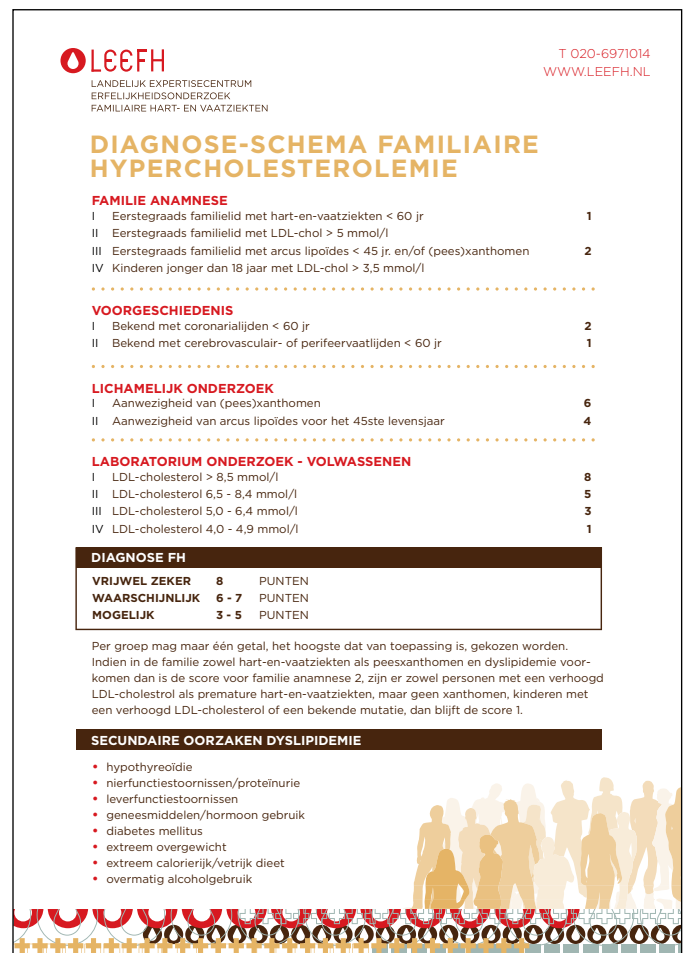
Een hoog cholesterol kan erfelijk zijn. Vroege opsporing en behandeling van mensen met een erfelijk verhoogd cholesterol verkleint de kans op het ontwikkelen van een hart- en vaatziekte. In dit artikel leest u over de diagnostiek en behandeling van Familiaire Hypercholesterolemie en over Stichting LEEFH, het Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en Vaatziekten.

Ineke Sterk, verpleegkundig specialist AGZ, Interne geneeskunde, Rivas Zorggroep, locatie Beatrixziekenhuis
E-mail: i.sterk@rivas.nl

Familiaire Hypercholesterolemie (FH) is een van de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekten in Nederland. Ongeveer 1 op de 250 Nederlanders heeft FH. Bij deze autosomaal, dominant-overervende aandoening hebben mensen vanaf de geboorte cholesterolwaarden (LDL-C) die hoger zijn dan gemiddeld. Dit kan leiden tot premature atherosclerose, waardoor het risico op hart- en vaatziekten en vroegtijdig overlijden sterk is verhoogd.¹ Indien onbehandeld, ontwikkelt 50% van de mannelijke FH-patiënten een event voor hun 45^e levensjaar en 33% van de vrouwen met FH voor hun 60^e.² Onbehandeld overlijdt de helft van de mannen en 15% van de vrouwen voor het 60^e levensjaar.³ Bij een verhoogd totaal cholesterol (TC >8 mmol/l) op basis van een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie (LDL-C >5 mmol/l) en/of apoB-concentratie >1,2 g/l moet men, indien er geen aanwijzingen zijn voor secundaire oorzaken, een primaire dyslipidemie uitsluiten. Belangrijke criteria (zie figuur 1)

Slechts 43% van de mensen met FH in Nederland is opgespoord

die bijdragen aan de diagnose FH zijn het in de familie voorkomen van een verhoogde LDL-C concentratie en premature hart- en vaatziekten. Daarnaast kunnen bij lichamelijk onderzoek uiterlijke kenmerken van dyslipidemie, zoals peesxanthomen, een arcus lipoides en xantheleasmatata, aanwezig zijn (zie figuur 2,3,4). Door middel van genetisch onderzoek kan de diagnose met zekerheid worden gesteld. In de meeste gevallen betekent dit een mutatie in het LDL-receptor gen, het PCSK9- of het APO-B gen. Door deze mutatie maakt het lichaam onvoldoende of niet-werkende LDL-receptoren aan (LDL-receptor gen), wordt de LDL-receptor versneld afgebroken (PCSK-9 gen) of wordt de binding van het LDL aan de LDL-receptor verstoord (APO-B gen). FH is een



Figuur 1. Diagnoseschema Familiaire Hypercholesterolemie.

Bron: <https://www.lipidtools.com/leefh/nl/dlcn/>

aandoening die over het algemeen goed te behandelen is. Alleen een dieet en gezonder leven helpen meestal onvoldoende. Patiënten met FH worden behandeld met een statine en/of een cholesterolabsorptieremmer. Bij FH-patiënten zonder hart- en vaatziekten streeft men naar een LDL-C lager dan 2,5 mmol/l of tenminste 50% LDL-C-



Afbeelding 1. Arcus lipoides



Afbeelding 2. Xanthelasmata



Afbeelding 3 en 4. Peesxanthomen

Casus

Op mijn spreekuur zie ik een 43-jarige obese vrouw. Ze is door de cardioloog naar de interne geneeskunde verwezen na opname met een myocardinfarct op basis van 3-taks coronair vaatlijden en een hoofdstamstenose, waarvoor een CABG. Patiënte heeft bij opname een totaal cholesterol van 9,3 mmol/l en een LDL-cholesterol van 7,6 mmol/l. Op jonge leeftijd was patiënte al bekend met een verhoogd cholesterol. Ze heeft geen medicatie gebruikt, maar wel meerdere begeleidingstrajecten gevolgd voor gewichtsverlies. Zes jaar voorafgaande aan het hartinfarct is het cholesterol voor de laatste keer gemeten (totaal cholesterol 7,2 mmol/l, LDL-cholesterol 5,5 mmol/l). Vader van patiënte is op 61-jarige leeftijd overleden aan een hartstilstand. Moeder is bekend met een hoog cholesterol, maar heeft geen hart- en vaatziekten doorgemaakt. Bij lichamelijk onderzoek heeft patiënte een BMI van 36,7 kg/m², ze heeft geen xanthelasmata, arcus lipoides of peesxanthomen. Laboratoriumonderzoek laat geen aanwijzingen zien voor een secundaire oorzaak van de dyslipidemie.

Op basis van het hoge LDL-cholesterol en het doorge-
maakte hartinfarct, bespreek ik met patiënte de inzet van DNA-onderzoek. Na enige twijfel gaat ze hiermee akkoord, waarna bloed wordt opgestuurd naar het Amsterdam UMC. Drie maanden later volgt de uitslag van de klinische genetica: familiale hypercholesterolemie in de heterozygote vorm is bevestigd. Met patiënte bespreek ik deze uitslag. Ik overleg met haar hoe we de eerstegraads familieleden kunnen informeren en hoe we de familiestamboom verder in kaart brengen. Patiënte geeft aan zelf haar drie kinderen te informeren. Ze neemt testpakketjes van Stichting LEEFH voor DNA-onderzoek mee naar huis. Patiënte heeft een moeizame relatie met haar moeder en twee zussen, daarom geeft ze Stichting LEEFH een schriftelijke volmacht zodat LEEFH hen kan benaderen. Patiënte heeft een vervolgspraak bij mij op het spreekuur. Haar LDL-C is voldoende gereguleerd met de combinatie van een statine, een cholesterolabsorptieremmer en een PCSK9-remmer. Ze volgt een leefstijlbegeleidingsprogramma met ondersteuning van een fysiotherapeut en diëtist.

reductie. Bij FH-patiënten met een doorgemaakte hart- en vaatziekte streeft men naar LDL-C onder de 1,8 mmol/l. Bij FH-patiënten die hun streefwaarden niet halen en waarbij het cardiovasculair risico als zeer hoog wordt ingeschat (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van andere risicofactoren en/of sterk belaste familieanamnese ten aanzien van hart- en vaatziekten) kan een PCSK9-remmer worden overwogen.⁴

Kinderen en FH

Kinderen hebben op basis van hun genetische aandoening vanaf de geboorte al een verhoogd LDL-C. De vroege opsporing en behandeling van kinderen met FH die nog in de groei en ontwikkeling zijn, heeft het voordeel dat de bespreking van leefstijladviezen — zoals sportbeoefening, gezonde voeding, niet roken, streven naar een normale bloeddruk en BMI — de bewustwording van cardiovasculair risico mogelijk maakt.⁵ Hoewel kinderen geen klachten hebben, is het wenselijk om op jonge leeftijd te starten met het verlagen van de LDL-C-concentratie om daarmee het cardiovasculair risico op volwassen leeftijd te verkleinen. Bij kinderen tussen acht en tien jaar wordt een statinebehandeling overwogen en is het streven een LDL-C onder de 3,5 mmol/l. Ouders zijn vaak gemotiveerd voor medicamenteuze behandeling. Het biedt hen de kans om de gevolgen van de erfelijke aandoening (via vader of moeder doorgegeven) op jonge leeftijd al positief te beïnvloeden. In een follow-up studie in het UMC Amsterdam zijn kinderen met FH, die tussen de acht en achttien jaar zijn gestart met statines, gedurende twintig jaar gevolgd. Deze studie toonde minder cardiovasculaire events bij volwassenheid in vergelijking met hun ouders.⁶

Stichting LEEFH

Bij verdenking op FH is het belangrijk om DNA-onderzoek (aanvraagformulier op www.leefh.nl) te verrichten. Wanneer uit dit onderzoek blijkt dat er sprake is van FH volgt het familieonderzoek. Dit begint bij eerstegraads familieleden, want zij hebben immers ook 50% kans op FH. Sinds 2014 coördineert Stichting LEEFH, in een netwerk met 29 regionale LEEFH-centra in ziekenhuizen, het DNA- en familieonderzoek. Van de 70.000 personen in Nederland met een FH-mutatie zijn nog altijd 40.000 personen niet opgespoord. Zij worden wellicht niet behandeld. Daarnaast maakt Stichting LEEFH zich hard voor meer landelijke

Beatrixziekenhuis

Het Beatrixziekenhuis, onderdeel van de Rivas Zorggroep in Gorinchem, is sinds 2020 een van de 29 regionale LEEFH-centra in Nederland. Binnen het ziekenhuis zijn bij het LEEFH-centrum vertegenwoordigers van de vakgroepen interne geneeskunde, cardiologie en kindergeneeskunde betrokken. De verpleegkundig specialist van de interne geneeskunde fungeert als FH-consulent. Het LEEFH-centrum werkt nauw samen met de huisartsen uit de regio. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een Regionale Transmurale Afspraak met betrekking tot opsporing, behandeling en verwijzing van patiënten met FH of een verdenking op FH.

Zonder behandeling voor FH ontwikkelt 50% van de mannen voor het 45e jaar een cardiovasculair event

bekendheid van FH via campagnes en streeft ze naar herinvoering van het FH-bevolkingsonderzoek. Stichting LEEFH geeft geen individueel behandeladvies. In de 29 regionale LEEFH-centra kan iedereen terecht met of het vermoeden op FH. Aan (huis)artsen wordt geadviseerd om bij een gevonden FH-mutatie of FH-verdenking de patiënt te verwijzen naar een LEEFH-centrum. De FH-consulent van het ziekenhuis zal samen met een medisch specialist de diagnostiek, het DNA-onderzoek, de eventuele behandeling en het familieonderzoek coördineren.

Conclusie

FH is een veel voorkomende genetische afwijking. Nog maar 43% van de mensen met deze aandoening is op dit moment opgespoord in Nederland. Vroege opsporing is van belang om de kans op hart- en vaatziekten of het overlijden hieraan te verkleinen. Wees alert bij patiënten met een verhoogd cholesterol (TC >8,0 mmol/l en/of LDL-C > 5,0 mmol/l), een doorgemaakt cardiovasculair event, een familieanamnese met premature hart- en vaatziekten of uiterlijke kenmerken van een dyslipidemie. Overweeg DNA-onderzoek bij verdenking op FH. Overleg laagdrempelig met LEEFH of verwijs de patiënt naar een regionaal LEEFH-centrum. Bij bewezen FH is het van groot belang dat de familie, in samenwerking met betrokken zorgverleners en LEEFH, het familieonderzoek uitvoert.

Literatuur

1. Austin, M.A., Hutter, C.M., et al (2004). Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a huge association review. *Am J Epidemiol*, 160 (5), 421-429
2. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et al (2014). Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 30(12):1471-81. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.028.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al (2011) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
4. Nederlandse Internisten Vereniging (2019). Erfelijke dyslipidemie in de 2e en 3e lijn https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemie_in_de_2e_en_3e_lijn/startpagina_dyslipidemie.html geraadpleegd 29 maart 2021
5. Wiegman B., Gidding S., et al (2015). Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*. Doi:10.1093/eurheartj/ehr157
6. Lurink I., Wiegman A. et al (2019). 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia (2019) *N Engl J Med*, Oct 17; 381(16):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa1816454.