

# Familiaire Doelgericht screenen blijkt zeer

Een te hoog cholesterolgehalte als gevolg van een erfelijke afwijking: deze zogenaamde familiale hypercholesterolemie (FH) komt in Nederland bij ongeveer 1 op de 400 personen voor. Hart- en vaatproblemen op relatief jonge leeftijd zijn het gevolg. Vroegtijdige opsporing en adequate behandeling blijken de prognose voor de dragers van deze erfelijke ziekte aanzienlijk te verbeteren.

**B**ij ongeveer 6.000 families in Nederland komt een erfelijk verstoorde vetstofwisseling voor. Ongeveer eenderde van mensen uit deze families heeft permanent een te hoog cholesterolgehalte. Zonder behandeling worden deze personen met een erfelijk hoog cholesterol in veel gevallen vóór het zestigste levensjaar getroffen door een hartinfarct. In dertig procent van de gevallen is dit hartinfarct direct fataal. Tijdige behandeling kan veel infarcten in deze hoogrisicogroep voorkomen. “Maar *tijdig* betekent in dit geval dat we de ziekte moeten opsporen in het stadium dat de patiënt nog geen duidelijke kenmerken vertoont of klachten heeft. Daardoor is vroegtijdige opsporing een moeizaam proces,” zo weet dr. John Kastelein, internist bij de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam. Hij is al tientallen jaren actief in het lipidenonderzoek en kent vanuit de lipidenpoli van het AMC de praktijk als geen ander. “Nog geen 30% van de FH-patiënten is bij de huisarts bekend; de ziekte wordt onvoldoende herkend en dus ook onvoldoende behandeld. Het is eigenlijk één grote gatenkaas,” zo vat Kastelein de medische controle op deze erfelijke vetstofwisselingsziekte kort en krachtig samen. “Het probleem zit ‘m niet zo zeer in gebrek aan kennis over oorzaak en behandeling van de ziekte, maar in efficiënte en vroegtijdige opsporing ervan.”

## Afwijkend gen

Over de ziekte zelf, de moleculaire basis en een adequate behandeling is inmiddels heel veel bekend. Kastelein: “We weten dat de verstoorde vetstofwisseling wordt veroorzaakt door mutaties in het LDL-receptor gen. Er zijn op dit moment ongeveer 140 verschillende mutaties bekend in Nederland. We denken dat dat ongeveer 80% van alle mogelijke mutaties in Nederland is. Bijna alle mutaties leiden tot een verhoogd cholesterol omdat maar 50% van de LDL-receptoren functioneel is. Hierdoor kunnen de plasmacholesterolconcentraties oplopen tot waarden tussen 7,5 en 16 mmol/L, terwijl bij gezonde personen deze waarden tussen de 3 en 5 mmol/L liggen.” Permanent hoge cholesterolwaarden leiden tot vroegtijdige cardiovasculaire problemen en grote kans op hartinfarcten op relatief jonge leeftijd. Verder is typerend voor deze erfelijke aandoening dat bijna elke drager van een afwijkend gen, de ziekte ontwikkelt. Kennis van de moleculaire basis van de ziekte heeft de ontwikkeling van DNA-technieken om de ziekte op te sporen mogelijk gemaakt. Voor de behandeling zijn al in de jaren tachtig krachtige middelen ontdekt: de statines. Deze verbindingen blijken een uiterst effectieve cholesterolverlagende werking te hebben. Kaste-



Dr. Marina Umans-Eckenhuis:  
“Bereidwilligheid mee te werken aan DNA-onderzoek is groot, mits zorgvuldig en deskundig begeleid.”

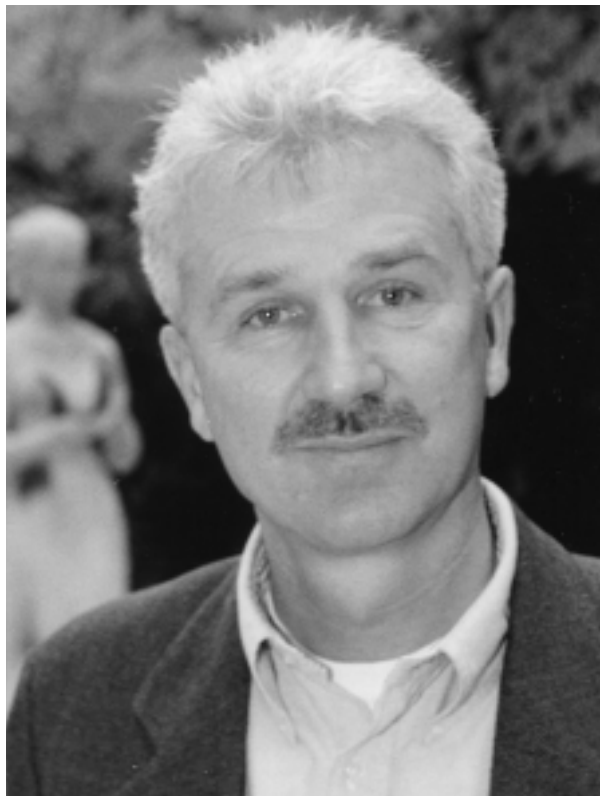
lein: “De klinische praktijk laat zien dat statines veilig zijn en dat ze in geval van hoogrisico ook op jonge leeftijd kunnen worden voorgeschreven. Het zijn wel relatief dure middelen, maar de kosten van een medicamenteuze behandeling van hoog cholesterol wegen op tegen de gevolgen ervan, zoals hart- en vaatziekten.”

## Puzzel compleet

Na een positief advies, begin jaren negentig, van de Gezondheidsraad om FH-patiënten actief en vroegtijdig op te sporen, kwam ook geld beschikbaar voor een uitgebreid

Recht op niet-weten beter beschermd  
dan recht op weten

# hypercholesterolemie op verhoogd cholesterol effectief



Dr. John Kastelein: "Vroegtijdige opsporing en preventieve behandeling leiden absoluut tot verbetering van de levenskwaliteit."

screeningsprogramma. "Eigenlijk viel op dat moment elk puzzelstukje op zijn plaats en beschikten we over alle ingrediënten om een degelijke studie op te zetten." Kastelein somt op: "We kenden de statines om de ziekte te behandelen. De bloedcholesterolbepaling was beschikbaar om plasmaspiegels te meten en de DNA-test om mutaties in het LDL-receptor gen aan te tonen. Nu nog een goede geoliede organisatie om de opsporing aan te pakken en een collega om daar krachtig leiding aan te geven." En hiermeer introduceert hij dr. Marina Umans-Eckenhuis. Zij is arts en specialiseerde zich in de kindergeneeskunde. Ze was enkele jaren kinderarts o.a. in het Sophia kinderzieken-

huis in Rotterdam, maar wilde haar medische blikveld verder verruimen. Bij toeval raakte ze betrokken bij het Amsterdamse lipidenonderzoek. En van het een kwam het ander. "Een kinderarts is gelukkig veelzijdig," zo schertst ze, "voordat ik het wist was ik begonnen aan m'n promotieonderzoek, waarvan de *screening naar familiale hypercholesterolemie in Nederland* deel uitmaakt." Het screeningsonderzoek bij het AMC ging in 1994 van start en Umans beschreef de resultaten in het artikel 'Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands' dat in januari van dit jaar werd gepubliceerd in The Lancet. Het artikel werd in mei bekroond met de IFCC-EDMA award 2001 (zie kader).

#### Bottom up screening

Ze is net terug uit Praag om haar onderzoek te presenteren en de prijs (€ 7500) in ontvangst te nemen. Ze voelt zich vereerd met de onderscheiding, maar wil absoluut gezegd hebben dat ze die eer deelt met collega's: "Onderzoek is per definitie teamwork. Toevallig ben ik eerste auteur van het artikel, maar het werk doe je met z'n allen." Vervolgens gaat ze in op de studie zelf en legt uit wat het screeningsprogramma zo bijzonder maakte: "Het is absoluut zinloos om op bevolkingsniveau te gaan screenen op FH. Want eigenlijk hoog cholesterol komt slechts bij 0,25% van de Nederlandse bevolking voor, ofwel bij ca 1 op 400 personen. Daarom zijn wij uitgegaan van een geïdentificeerde FH-patiënt en zijn vervolgens diens familieleden gaan onderzoeken. Voordeel van deze zogenaamde *bottom up* aanpak is dat je niet 399 keer 'negatief' meet en dus 399 mensenodeloos belast, om één drager van een gemuteerd LDL-gen op te sporen." In een periode van vijf jaar werden 5442 familieleden onderzocht van

237 geïdentificeerde FH-patiënten. Bij bijna 40% (2039 personen) bleken mutaties in het LDL-gen voor te komen. Ruim de helft van hen was jonger dan 40 jaar. De meesten hadden nog geen symptomen of specifieke klachten. Op het moment van ontdekking werd maar 39% van de volwassen dragers behandeld met cholesterolverlagende middelen. Een jaar later was dit percentage echter gestegen tot 93%. Kastelein mengt zich weer even in het gesprek om het belang van deze preventieve behandeling nog eens te benadrukken: "Het feit dat deze schijnbaar gezonde mensen cholesterolverlagers gebruiken leidt op de langere termijn zeker tot verbetering van levenskwaliteit voor deze FH-patiënten. Ze worden behoed voor vroegtijdige ziekte van de bloedvaten en daarmee voor een onverwacht hartinfarct op relatief jonge leeftijd."

Genetisch veldwerk  
Umans en Kastelein zijn wars van de eindeloze ethische discussies over DNA-onderzoek. "Als die discussies eindeloos voortduren, wordt de zaak onnodig vertraagd. Wij hebben in ons onderzoek ondervonden hoe groot de bereidwilligheid van mensen is om mee te werken aan DNA-tests, mits," zo voegen beiden er nadrukkelijk aan toe, "de begeleiding zorgvuldig gebeurt." Om het DNA van familieleden van FH-patiënten te screenen werd gespecialiseerd verplegend personeel ingezet. Zij gingen bij de betrokken families op bezoek om geduldig en deskundig uit te leggen wat de bedoeling is. Deze zorgvuldige aanpak resulteerde in grote bereidwilligheid; slechts 10% van de participanten wilde niet deelnemen aan het DNA-onderzoek. Vooral omdat zij bang waren voor negatieve effecten op het werk of bij de verzekeringmaatschappij als bij

hen FH zou worden vastgesteld. Umans kan zich opwinden over de houding van sommige verzekeringsmaatschappijen: "Ik vind dat zij zich veel professioneler en progressiever horen op te stellen. Het is toch te gek voor woorden dat kwaliteit van leven van individuen ondergeschikt wordt gemaakt aan commerciële belangen van ondernemingen." Wel erkent Umans dat zeker het feit dat een adequate behandeling mogelijk is een positieve stimulans is voor mensen om mee te werken aan een DNA-onderzoek. Maar ook als de behandelingsmogelijkheden minder zijn, vindt zij dat mensen zelf zouden moeten kunnen bepalen of ze getest willen worden op erfelijke ziekten. Umans en Kastelein zijn van mening dat de Nederlandse overheid te betuttelend is als het gaat om DNA-onderzoek of zelftests: "Het lijkt wel of in ons land het recht op niet-weten beter is beschermd dan het recht op weten." De AMC-onderzoekers gebruiken naast de DNA-test ook de klasieke cholesterolbepaling. "Voor het erfelijkheidsonderzoek is de DNA-test absoluut superieur," zo concludeert Umans, "maar we hebben ook duidelijk aangetoond dat de cholesterolmeting complementair is. Voor weinig geld en inspanning, heb je heel veel extra informatie. Bijvoorbeeld als bij iemand met FH geen verhoogd cholesterol wordt gemeten of bij iemand zonder FH juist wel een hoog cholesterol wordt gevonden, is er alle aanleiding nader onderzoek te doen om de oorzaken van de afwijkende cholesterolwaarden op te sporen en zonodig te behandelen."

Omgekeerde weg Kastelein en Umans vinden dat zij met hun actieve screening op FH een gereedschap hebben ontwikkeld dat voorziet in een behoefte op de gezondheidsmarkt. Deze stellingname vraagt wel om enige

Voor  
erfelijheids-  
onderzoek  
is DNA-test  
superieur

Vroege opsporing werkt  
kostenbesparend

### IFCC-EDMA Award

Sinds 1998 kennen de European Diagnostic Manufacturing Association (EDMA) en de International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) gezamenlijk een Award toe aan wetenschappelijk onderzoek waarin de meerwaarde van laboratorium diagnostiek duidelijk wordt aangetoond. De jury had dit jaar een twintigtal publicaties geselecteerd waarvan er drie werden genomineerd. De definitieve keuze viel op een Nederlandse bijdrage en de onderscheiding ging naar de groep lipidenonderzoek van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Dr. Marina Umans, dr. John Kastelein en collega's kregen de prijs voor hun studie naar screening van familiale hypercholesterolemie in Nederland. Het onderzoek werd in januari van dit jaar gepubliceerd in *The Lancet*. De eerste auteur van het artikel, Marina Umans reisde onlangs af naar Praag om het onderzoek te presenteren tijdens het International Congress of Clinical Chemistry en om de prijs (€ 7500) in ontvangst te nemen. "De winnaars van de AWARD-2001 hebben aangetoond hoe DNA-analyse leidt tot identificatie en behandeling van FH-patiënten die tot dan toe zich niet bewust waren van hun erfelijk hoog cholesterol. Het staat absoluut vast dat bij tijdige opsporing en behandeling de kans op bloedvatbeschadigingen en/of hartinfarcten significant afneemt," zo oordeelde de jury. In dit interview leggen de Amsterdamse onderzoekers uit wat hun aanpak zo doeltreffend maakte.



toelichting, maar dat is voor deze twee uiterst pragmatische medici geen probleem: "Je moet in de gezondheidsvoorziening ook het marktprincipe van vraag en aanbod laten werken. Dat betekent dat medici niet moeten wachten tot de markt met een vraag komt, maar omgekeerd, zij moeten de behoefte van de gezondheidsmarkt inventariseren en zorgen dat het medisch product beschikbaar is op het moment dat de markt ernaar vraagt. Als je wacht tot de vraag er is, ben je altijd te laat met je oplossing." Ook zijn Kastelein en Umans ervan overtuigd dat je met pro-actief medisch onderzoek het beleid kunt aansturen. "Wat betreft 'uitstel van maatregelen' heeft de overheid in het verleden dure lessen geleerd door de verplichte test op HIV in donorbloed te lang uit te stellen. Wij

hopen dat de Minister van Volksgezondheid 'screening op FH' over niet al te lange tijd zal laten opnemen in het basispakket. Het gereedschap ligt er immers en heeft bewezen goed te werken." Maar voordat FH-screening grootschalig gaat worden toegepast, kan de DNA-techniek nog worden verbeterd. De Amsterdamse onderzoekers roepen fabrikanten op een test te ontwikkelen die alle mutaties simultaan kan meten. Met de huidige technieken ligt het maximum op 20 mutaties tegelijkertijd. "Laat de industrie ook de omgekeerde weg bewandelen, en zorgen dat de techniek klaar is voordat de markt ernaar vraagt." ●

Marian van Opstal