

Screening op familiale hypercholesterolemie: Het werk aan de gen

Naast de bekende preventieprogramma's rond influenzavaccinatie en cervixscreening staat een nieuw preventieonderwerp op stapel om vanaf 2006 in de huisartsenpraktijk te worden ingevoerd: onderzoek op familiale hypercholesterolemie. De komende maanden zullen huisartsen hierover op verschillende manieren worden geïnformeerd. In de praktijk geeft alvast een voorzet.

De achtergronden

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een stofwisselingsziekte waarbij de receptor voor het LDL-cholesterol onvoldoende bindingscapaciteit heeft, zodat minder LDL-cholesterol wordt afgebroken. Het verhoogde LDL-cholesterolgehalte is verantwoordelijk voor hart- en vaatziekten op jonge leeftijd en geeft een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten op oudere leeftijd.

Het overervingspatroon van de ziekte is autosomaal dominant. Homozygoten komen weinig voor (ongeveer 1:1.000.000 mensen), heterozygoten veel vaker (1:450 mensen). Er zijn ongeveer duizend verschillende mutaties van het gen bekend; in Nederland zijn honderddertig mutaties geregistreerd. Bij de opsporing is het ondoenlijk al deze honderddertig mutaties te testen, dus wordt eerst een panel getest van de vijftien meest voorkomende soorten. Als dit panel geen mutatie oplevert, moet worden gezocht in de resterende honderdvijftien. Daarom duurt de uitslag van de test vaak erg lang (achtien weken). Is de mutatie eenmaal gevonden bij de 'indexpatiënt' dan worden diens verwanten daarop onderzocht. De uitslag is dan sneller bekend (acht weken).

De sensitiviteit van de DNA-test is ongeveer 87 procent (13 procent fout-negatieven), de specificiteit is 98 procent (2 procent fout-positieven) in de open populatie. Bij verwanten liggen de cijfers gunstiger.

Gemiddeld telt een huisartsenpraktijk vijf patiënten die drager zijn van het FH-gen en die de ziekte ook daadwerkelijk hebben omdat dit gen dominant is. Men schat in dat er in Nederland ongeveer veertigduizend mensen met FH zijn, van wie er jaarlijks nu ongeveer vijfhonderd worden opgespoord. De doelstelling is om in 2010 tenminste 75 procent van alle patiënten met FH te hebben opgespoord. Een algemeen bevolkingsonderzoek op FH is niet zinvol gezien de lage prevalentie, de grote werklust en onvoldoende kosteneffectiviteit. Daarom is gekozen voor een getrapte benadering via indexpatiënten.

Diagnostiek van de indexpatiënt

Een aantal signalen doen vermoeden dat een patiënt FH heeft:

- ▶ een arcus lipoides (ring in het hoornvlies) voor het 45e levensjaar;
- ▶ xanthomen (peesverdikkingen door cholesterol) in de achillespees of de pezen van de triceps of de extensoren van de hand;



- ▶ hart- en vaatziekten op jonge leeftijd (jonger dan 60 jaar, soms zelfs jonger dan 40 jaar) of bij eerstegraads verwanten;
- ▶ een onbehandeld totaalcholesterolgehalte >8 mmol/l bij de patiënt of eerstegraads verwanten.

Om een inschatting te maken van het risico op FH en de indicatie voor DNA-onderzoek is een scorelijst ontwikkeld en gevalideerd (zie tabel). Bij een score van 6 punten of meer is de sensitiviteit 67 procent en de positief voorspellende waarde 48 procent. Van de 33 procent FH-patiënten die worden gemist, wordt het grootste deel in tweede instantie opgespoord door het familieonderzoek van de StOEh (Stichting Onderzoek Erfelijke Hypercholesterolemie, www.stoeh.nl).

Bij laboratoriumonderzoek worden meestal cholesterolwaarden boven de 8 mmol/l gevonden. Helaas zijn echter bij ongeveer 20 procent van de personen met FH de waarden van het totaalcholesterol niet excessief hoog, maar wel de waarden van het LDL-cholesterol. De huisarts vraagt bij een vermoeden van FH niet alleen het lipidspectrum aan, maar zal tevens bloed laten sturen naar het AMC voor DNA-onderzoek.

De uitslag van het AMC gaat naar de huisarts en de StOEh. De huisarts licht de patiënt in en bespreekt het vervolg.

Behandeling van familiale hypercholesterolemie

De behandeling van FH is strikt genomen niet anders dan bij andere vormen van een verhoogd cholesterolgehalte: adviezen over leefwijze (dieet, bewegen en niet-roken) en medicatie, namelijk statines. In de NHG-Standaard Cholesterol wordt aangeraden bij een serumcholesterolgehalte >8 mmol/l te verwijzen naar een lipidenpolikliniek. Ongeveer 20 procent van de FH-patiënten heeft echter een serumcholesterolgehalte <8 mmol/l en zij kunnen door de huisarts worden behandeld.

Bij onderzoek bleek ongeveer 75 procent van de FH-patiënten al

behandeld te worden met een statine; bij ongeveer 25 procent van de patiënten bij wie FH nieuw werd ontdekt, werd de statine voor het eerst voorgeschreven. Over de bereikte cholesterolwaarden zijn nog geen gegevens bekend.

De kosteneffectiviteit van de opsporing en behandeling van FH is moeilijk te berekenen. Men spreekt van een gezondheidswinst van 1,1 tot 1,5 levensjaar per behandelde persoon en 0,1 tot 0,4 levensjaar per gescreende persoon.

Diagnostiek van familieleden

Als een indexpatiënt is gevonden, dan nemen genetische veldwerkers van de StOEh telefonisch contact met hem op met het verzoek om een stamboom toe te sturen en een afspraak te maken. Zij zoeken vervolgens naar alle familieleden ouder dan 16 jaar. Eerstegraads familieleden hebben 50 procent kans op een mutatie, tweedegraads 25 procent. Bij de afspraak wordt ook bloed afgenomen voor onderzoek op de mutatie, maar niet (!) op serumcholesterol. Dat bleek te kostbaar, ofschoon er wel degelijk personen met een verhoogd serumcholesterolgehalte werden opgespoord. Het gaat echter niet om een cholesterol screening, al bleek dit in deze situatie wel kosteneffectief.

Bij familieleden weet men naar welke mutatie men moet zoeken en daarmee is de doorlooptijd korter (acht weken). Als de mutatie is gevonden, dan worden de betrokkenen behandeld volgens de richtlijnen. Vanwege de jonge leeftijd zijn deze patiënten meestal nog onbehandeld.

Tabel FH-scorelijst van Nederlandse lipidenpoliklinieken

Kenmerk	score
Familieanamnese	
Eerstegraads familielid met hart- of vaatziekte <60 jaar	1
Eerstegraads familielid met LDL-cholesterol >5 mmol/l	1
Eerstegraads familielid met peesxanthomen of arcus cornealis <45 jaar	2
Kinderen <18 jaar met LDL-cholesterol >3,5 mmol/l	2
Medische voorgeschiedenis	
Coronaire hartziekte <60 jaar	2
CVA of perifeer arterieel vaatlijden <60 jaar	1
Lichamelijk onderzoek	
Peesxanthomen	6
Arcus cornealis <45 jaar	4
LDL-cholesterolwaarde (mmol/l)	
>8,5	8
6,5-8,4	5
5,0-6,4	3
4,0-4,9	1
DNA-onderzoek	
Bekend met FH-DNA-mutatie	8

In elke categorie dient slechts één score, maar dan ook de hoogste score te worden toegekend.
Bij een score van 8 punten of hoger is FH zeker, bij 6 en 7 waarschijnlijk en bij 3 tot 5 punten mogelijk.

Negatieve effecten

Of de screening op FH kosteneffectief is, kan moeilijk worden vastgesteld. Men spreekt over ongeveer 50.000 euro per gewonnen levensjaar, hetgeen ligt boven het gestelde maximum van 20.000 euro. Maar er zijn bij de kostenberekening een aantal onzekerheden.

Omdat veel patiënten met FH (75 procent) al behandeld worden met statines, is de winst van opsporing lager.

Ook zijn er maatschappelijke consequenties. Zo blijken mensen met FH minder goed verzekeraar als het gaat om het afsluiten van hypotheek of levensverzekeringen. Dit vormde bij 37 procent van de opgespoorde patiënten een probleem. Na behandeling worden deze patiënten echter weer ingedeeld volgens het 'gewone' risico en kan de premie weer omlaag (zie ook www.verzekeraars.nl).

Dan zijn er nog psychologische effecten. Mensen worden ongerust, angstig (44 procent), voelen zich door familie onder druk gezet om mee te doen, of krijgen spijt (6 procent). Ongeveer 90 procent van de patiënten met een aangetoonde FH bezoekt de huisarts of specialist, maar ook 10 procent van de personen zonder FH doet dat vanwege ongerustheid over de test. Dat geeft een forse werkbelasting.



Consequenties voor de huisarts

Het aantal patiënten per praktijk met FH is maar klein, maar om hen te vinden moeten tweemaal zoveel eerstegraads en viermaal zoveel tweedegraads familieleden worden gescreend. Afgezien van het effect van de screening op de personen bij wie FH wordt gevonden, ontstaat er ook veel onrust bij de personen zonder FH. Dat vraagt om uitleg en om bloedonderzoek, want dit laatste gebeurt bij de familieleden niet standaard.

Er zijn tot dusver onvoldoende gegevens over de werkbelasting voor de huisarts, want die is in de pilotstudies niet onderzocht. De huisarts kan de DNA-diagnostiek na gedegen voorlichting van de patiënt in eigen beheer aanvragen, maar hij kan de patiënt daartoe ook naar een vasculair geneeskundige of algemeen internist verwijzen. Ten slotte rijst de vraag of alle patiënten met FH moeten worden verwezen. Bij 20 procent van de FH-patiënten ligt het cholesterolgehalte lager dan de grenswaarde van 8 mmol/l, en zij kunnen door de huisarts worden gecontroleerd. De behandeling met statines en eventueel andere cholesterolverlagers kan goed door de huisarts worden begeleid, mits deze zich bewust is van de interacties en bijwerkingen.

Overigens worden de preventiemedewerkers geschoold over dit onderwerp.

Uitgebreidere informatie is binnenkort te verwachten in een NHG-Standpunt over FH. (LB)