

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

PRAKTIJKGERICHTE ADVIEZEN VOOR MANAGEMENT DYSLIPIDEMIEËN

Tijdens de 3e Nationale Lipidendag, een initiatief van de Nederlandse Lipiden Academie (NLA) werden de aanwezigen niet alleen bijgepraat over recente inzichten in diagnostiek, behandelopties en risicofratificatie bij uiteenlopende dyslipidemieën, maar hoorden zij ook in hoeverre er bewijs is dat leefstijlveranderingen bijdragen aan betere cardiovasculaire gezondheid.

PROGRAMMA

Diabetische dyslipidemie: mechanisme en management

Manuel Castro Cabezas

Next generation sequencing voor lipidendiagnostiek

Joep Defesche

Lipidenbehandeling: Wat is er nieuw onder de zon?

Kees Hovingh

Statine-intolerantie in de klinische praktijk:

Bestaat een 'ideale' aanpak? - Erik Stroes

Predictiemodellen in secundaire preventie:

One size fits all? - Frank Visseren

PCSK9-remming in de praktijk:

Nederlandse registry - Maarten van Hessen

NIV richtlijn dyslipidemie:

Wat doen, wat laten? - Jeanine Roeters Van Lennep

Leefstijl en lipiden: nut en bewijs - Ingeborg Brouwer

Rode-gist rijst: aanbevelen of afraden? - Koos Brouwers

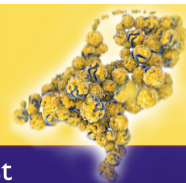
Ingezonden casuïstiek + panelbespreking



Nederlandse Lipiden Academie

3e Nationale Lipidendag

Woensdag - 17 mei 2017 - Zeist



Korte Update Sessie

Diabetische dyslipidemie: mechanisme en management

Dr. Manuel Castro Cabezas – *Franciscus Gasthuis, Rotterdam*

Aan de hand van een casus besprak dr. Castro Cabezas hoe dyslipidemie in de context van diabetes behandeld kan worden. Diabetische dyslipidemie wordt gekenmerkt door verhoogde triglyceriden (TG) en lage HDL-c niveaus, terwijl het small-dense LDL-gehalte (sdLDL) te hoog is. Ook wordt postprandiale hyperlipidemie gezien, van met name atherogene remnants. Een hoog apoB-gehalte bij een niet zo hoog LDL-c niveau wijst op een hoog aantal sdLDL partikels en daarmee een hoog aantal atherogene deeltjes, aangezien één apoB-deeltje per atherogene lipoproteïne aanwezig is. Er is een sterke negatieve correlatie beschreven tussen het plasma TG-niveau en LDL-deeltjesgrootte: hoe hoger het TG-niveau, des te kleiner de LDL-deeltjes, dus meer sdLDL¹. Lipoproteïnen in de darm hebben een apoB48 deeltje, terwijl die in de lever apoB100 dragen. Deze deeltjes kunnen apart gemeten worden, waardoor de oorsprong van lipoproteïnen kan worden onderscheiden. Bij diabetes wordt overproductie van zowel apoB48 als VLDL gezien. Deze komen met name terecht in sdLDL. Diabetespatiënten hebben gedurende de hele dag een verhoogd TG-niveau, en er is continue aanmaak van sdLDL. Castro Cabezas toonde ook dat nuchtere plasma TG negatief gecorreleerd is met HDL-c. Voor deze relatie gelden twee uitzonderingen, namelijk bij alcoholisme en bij vrouwen die de pil slikken: dan worden bij hoge TG-waarden ook hoge HDL-c waarden gezien. De 2016 ESC/EAS richtlijnen over management van dyslipidemieën² bevelen LDL-c <1.8 mmol/L aan voor

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) en bestaande cardiovasculaire ziekte (CVD) en minstens één andere cardiovasculaire (CV) risicofactor, en LDL-c <2.6 mmol/L voor diegenen zonder extra risicofactor of tekenen van doelorgaanschade. Maar niet alleen LDL-c is relevant. Toenemende kwartielen van TG zijn in verband gebracht met stijgend risico op myocardinfarct (MI)³. Ook van niet-nuchtere TG-niveaus is aangetoond dat ze positief geassocieerd zijn met MI en ischemische hartziekte⁴, dus TG-metingen hoeven niet nuchter te worden uitgevoerd^{5,6}. Castro Cabezas heeft een studie uitgevoerd onder gezonde Nederlanders, om een indruk te krijgen van wat als acceptabel, niet-nuchter TG-niveau kan worden beschouwd. Op basis van de 75e percentielen, kan >2.3 mmol/L voor mannen en >1.5 mmol/L voor vrouwen als afwijkend worden aangehouden. De waarden bij vrouwen zijn lager, omdat oestrogenen TG's positief beïnvloeden⁷.

Serum apoB48, een maat voor lipoproteïnen afkomstig uit de darm, correleert positief met carotis intima media-dikte, en verhoogde niveaus worden gezien in T2DM en coronair vaatlijden (CAD) en des te meer bij de combinatie hiervan⁸. Zowel nuchtere als postprandiale apoB48 niveaus blijken te correleren met postprandiale inflammatie, en wel in sterkere mate dan nuchtere of postprandiale TG-niveaus⁹.

Er zijn verschillende behandelopties voor diabetische dyslipidemie. Ten eerste statines, waarvan meermaals is aangetoond dat ze het aantal ernstige vasculaire events verminderen, proportioneel aan de mate van LDL-c verlagings, in zowel diabeten als niet-diabeten¹⁰. Als statines niet voldoende effect hebben of gepaard gaan met te veel bijwerkingen, geeft toevoeging van ezetimibe in patiënten met diabetes een verdere daling van events en de vermindering van MI en stroke met ezetimibe was zelfs sterker in diabetici dan in patiënten zonder diabetes¹¹. De effecten van PCSK9-remmers bij T2DM-patiënten is nog niet volledig gekarakteriseerd en ook moeten de effecten van fibraten nog verder onderzocht worden, hoewel is aangetoond dat deze wel CV voordeel opleverden in diabetici met dyslipidemie (hoog TG, laag HDL-c)¹².

Waarom zouden diabeten géén statines krijgen?

Concluderend zei Castro Cabezas dat na het verbeteren van de glucoseregulatie, het gepast is de vraag te stellen waarom een diabeet een statine zou worden onthouden. Vaak zijn die nuttig om tot een LDL-c <1.8 mmol/L te komen bij T2DM, vooral bij extra risicofactoren. En bij hoog TG en laag HDL-c kunnen fibraten overwogen worden, zeker als het apoB niveau normaal is.

Next generation sequencing voor lipidendiagnostiek

Dr. ir. Joep Defesche – AMC, Amsterdam

Dr. Defesche maakte de luisteraars wegwijs in de wereld van de *next generation sequencing* (NGS). Voor diagnostiek is het belangrijk dat veel genen kunnen worden bekeken, van veel patiënten, met maximale nauwkeurigheid en minimale kosten en verwerkingssnelheid en liefst neemt het apparaat weinig ruimte in. Die wensen kunnen steeds meer worden ingewilligd.

De basis van de meeste moderne sequencetechnieken is Sanger sequencing, ook gezien als gouden standaard. Deze methode is gebaseerd op zogenoemde PCR (*polymerase chain reaction*), waarin een specifiek DNA-segment naar keuze oneindig vaak wordt gerepliceerd. Aan het reactiemengsel kunnen ook chemisch gemodificeerde nucleotiden worden toegevoegd, die de kettingreactie stoppen als zo'n bouwsteen op een willekeurig moment in een nieuw gevormd DNA fragment wordt ingebouwd. Zo ontstaan fragmenten van alle mogelijke lengtes in het DNA segment van interesse. Door de gemodificeerde eind-nucleotiden van de fragmenten af te lezen, wordt de nucleotidenvolgorde van het DNA segment bepaald.

Het panel voor dyslipidemie-diagnostiek bestaat momenteel uit 29 genen

Eerder was dit een arbeidsintensieve en tijdrovende procedure in het laboratorium, maar inmiddels bestaan snellere, afgeleide methodes die veel monsters tegelijk kunnen analyseren. De workflow van NGS neemt zo'n 3-4 weken in beslag, van het opwerken van het DNA-monster tot kwaliteitscontrole, data-analyse en validatie. DNA van een individuele patiënt draagt een unieke barcode, waardoor monsters van verschillende patiënten bij elkaar gevoegd kunnen worden. De mogelijkheid om een groot aantal DNA-fragmenten per patiënt en per gen van elkaar te onderscheiden, is het 'next generation' aspect van NGS. De sequencemethode zelf is een combinatie van beproefde methoden (Sanger-, pyro- en solid-phase sequencing) en daarmee minder nieuw.

De onderzochte genen in een NGS-assay zijn custom-made. Het panel voor dyslipidemie-diagnostiek omvat 29 genen voor onder andere hyper- en hypocholesteremie, hypertriglyceridemie, hyper- en hypoalfalipoproteïnemie, statineresistentie en myopathie op statines. De uitslag van het panel voor lipiden-diagnostiek betreft 'wel of geen mutatie gevonden op basis van de indicatie'. Er kunnen ook afwijkingen gevonden worden die niet bij de indicatie horen. Als een dergelijke mutatie geen klinische relevantie heeft wordt deze niet gemeld. Eveneens wordt dragerschap van recessieve aandoeningen

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

niet medegedeeld. Klinisch relevante varianten die invloed hebben op gezondheidsrisico's en behandeling worden wel gerapporteerd. Te denken valt aan hypertriglyceridemie, laag HDL en statine-intolerantie. In de rapportage worden vaak ook literatuurverwijzingen bij de bevindingen gegeven.

Lipidenbehandeling: Wat is er nieuw onder de zon?

Prof. dr. Kees Hovingh – AMC, Amsterdam

Prof. dr. Hovingh begon zijn verhaal met een terugblik op belangrijke mijlpalen langs de lange weg naar acceptatie van de LDL-c hypothese. Het begon in 1913 met Anitschkow en zijn cholesterol-gevoerde konijn als atherosclerose-model. De (voorlopig) laatste mijlpaal op dat traject was het gunstige effect van de LDL-c verlagende PCSK9-antilichamen op CV eindpunten, een paar maanden geleden gepubliceerd.

In de afgelopen jaren is veel beweging gezien ten aanzien van behandelopties voor dyslipidemieën, met als belangrijke recente toevoeging de PCSK9-antilichamen. In 2003 werd PCSK9 als therapeutisch target opgemerkt, toen gain-of-function mutaties in het PCSK9-gen werden gezien in patiënten met autosomale dominante hypercholesterolemie en zeer hoge totaal cholesterolniveaus, peesxanthomen en hoog CV risico¹³. Sindsdien staat dit molecuul volop in de belangstelling. Niveaus van circulerend PCSK9 blijken geen heel belangrijke voorspeller voor de kliniek, maar als het eiwit wordt weggevangen met antilichamen, daalt LDL-c met zo'n 60%, zoals bijvoorbeeld in heterozygote FH-patiënten, ongeacht backgroundtherapie¹⁴. Bij volledig humane antilichamen houdt dit effect stand op de lange termijn¹⁵.

Onlangs werden langetermijnresultaten gepubliceerd van PCSK9-remming met evolocumab, in aanvulling op standaardbehandeling, met of zonder lipoproteïne-afereze, in patiënten met homozygote FH¹⁶. 106 Patiënten met 2 mutaties werden maximaal 5 jaar gevolgd. Ongeveer 20 tot 30% daling in LDL-c werd gezien in week 12 en dit bleef behoorlijk stabiel tot in week 48. Hierbij moet gezegd worden dat deze patiënten een slechte LDL-receptorfunctie hebben; bij een nulmutatie werkt PCSK9-remming niet, dit betrof enkele patiënten in de TAUSSIG studie. Voor sommige patiënten betekende de PCSK9-remmende behandeling dat zij minder vaak aferesebehandeling nodig hadden of hier zelfs mee konden stoppen.

Lipidenverlagende effecten met PCSK9 siRNA's en antilichamen

Een andere manier om de PCSK9 concentratie te verlagen is door de productie van het eiwit te remmen met RNA interferentie (RNAi). In eerste instantie moesten studiedeelnemers die PCSK9-RNAi kregen behandeld worden met steroïden tegen de bijwerkingen¹⁷, maar inmiddels is de techniek geoptimaliseerd. Inclisiran is een derde generatie RNAi molecuul dat chemisch gemodificeerd (Gal-nac) is voor meer stabiliteit en minder bijwerkingen. Inclisiran is geëvalueerd in de ORION-1 studie¹⁸, waarin verschillende doseringen, met 1 of 2 start-doseringen, werden getest en hoog-risico patiënten een jaar werden gevolgd. Er waren geen veiligheidssignalen. Een voordeel van het ingrijpen op celniveau door het siRNA, is dat er geen problemen met levertoxiciteit optreden. Ook werden geen trombocytopenie, geen neuropathie, geen immunogeniciteit (antilichamen gericht tegen het middel) en geen inflammatoire symptomen gezien. In het regime met eenmalige dosering bleek 300 mg optimaal om robuuste, aanhoudende LDL-c verlagende te verkrijgen. Na 60 dagen werd 50.9% LDL-c daling gezien en na 180 dagen was dit nog 38.4%. Een herhaalde dosering van 300 mg na 3 maanden verlengde het sterke LDL-c verlagende effect, waardoor na 180 dagen 52.6% daling ten opzichte van baseline werd gezien. Bijzonder aan deze behandeling is dat alle patiënten responderen, na het 2-doseringen regime gemiddeld met 52.6% op dag 180, maar oplopend tot 80.9%.

Antilichamen gericht tegen ANGPTL3 voor behandeling van dyslipidemie zijn ook interessant, aangezien dit eiwit belangrijk is in lipolyse vanuit vetweefsel, waardoor hepatische apoB-secretie wordt verhoogd. ANGPTL3 verbetert de excretie van triglyceriden en remnant cholesterol en het faciliteert afbraak van LPL¹⁹. De verwachting is dat anti-ANGPTL3-therapie triglyceriden met zo'n 30% verlaagt en dat het ook een effect op HDL heeft. Inmiddels is een kinetische studie naar behandeling met het antilichaam gestart.

Statine-intolerantie in de klinische praktijk: Bestaat een 'ideale' aanpak?

Prof. dr. Erik Stroes – AMC, Amsterdam

Hoe moeten we omgaan met statine-intolerantie? Hoewel veel patiënten zeggen dat zij hier last van hebben, met name van spierklachten (SAMS), rammelt het bewijs voor statine-intolerantie. Maar, patiënten die als gevolg van SAMS stoppen met statines, hebben wel degelijk een grotere kans op kortere overleving. Prof. dr. Stroes legde uit hoe met deze kwestie om te gaan.

Spierklachten zijn meestal symmetrisch en proximaal, komen vaker voor bij hoge doseringen, ouderen en Aziaten en de farmacokinetiek speelt hierbij een

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

belangrijke rol. Deze wordt bijvoorbeeld beïnvloed door geneesmiddelinteracties of genetica. Maar zijn deze klachten ook echt het gevolg van de statine, of is hier vaak sprake van een psychologisch nocebo effect? Het statinemetabolisme grijpt inderdaad in op een aantal stappen die een mitochondriële functie hebben, waardoor de spierklachten kunnen ontstaan.

Studieopzet is belangrijk bij de interpretatie van statine-intolerantie

De grotere kans op kortere overleving na het stoppen van statines, blijkt uit observationele studies en de real-world USAGE enquête. Hierin wordt gerapporteerd dat tot wel 18% van de patiënten met hoge dosering statines klachten hebben. In observationele studies weten patiënten dat zij statines krijgen. Opvallend is de tegenstelling met gerandomiseerde, geblindeerde klinische studies, waarbij de patiënt niet weet wat hij slikt en waaruit blijkt dat de frequentie van SAMS in de placebogroep en statinegroep vergelijkbaar is. Het nadeel van deze studies is dat ze vaak een run-in periode met statines hebben, waardoor voorgeselecteerd is voor onder andere personen die statines kunnen verdragen. Patiënten in zo'n studie vertegenwoordigen daardoor maar 5% van de real-world populatie. Een interessante studie is die van Gupta en collega's²⁰, waarbij gekeken werd naar het effect van wel of niet blinderen. In deze studie (ASCOT-LLA) kregen patiënten geblindeerd atorvastatine of placebo, waarna bijwerkingen geëvalueerd werden. Vervolgens werden alle patiënten niet-geblindeerd opnieuw toegewezen aan wel of niet gebruiken van atorvastatine. In tegenstelling tot de geblindeerde fase, werd overrapportage van spierklachten gezien tijdens de niet-geblindeerde fase onder de patiënten die statines gebruikten.

De frequentie van spierklachten met statines is dus erg afhankelijk van hoe de studies zijn opgezet. In theorie zouden veel minder patiënten vanwege klachten hoeven te stoppen met statines. Minder mensen onnodig laten stoppen blijkt een uitdaging in de praktijk, aangezien mensen zich erg bewust zijn van deze bijwerkingen, vanwege berichten in de media en voorlichting door artsen. Stroes noemde dat 'de media en de dokter verantwoordelijk zijn voor het feit dat patiënten spierklachten hebben'. Daarom stelde hij adequate en krachtige voorlichting in de dokterspraktijk voor; neem samen met de patiënt het behandelplan door en neem hiervoor de tijd, en hij benadrukte dat het belangrijk is de benefit/risico-verhouding te blijven herhalen. Kijk goed of de symptomen ook verdwijnen na eventueel staken van statines en probeer altijd (minimaal 3x) te re-challengen. In de selecte groep patiënten die uiteindelijk geen statines verdraagt, kan ezetimibe of uiteindelijk PCSK9 therapie worden overwogen.

Predictiemodellen in secundaire preventie: One size fits all?

Prof. dr. Frank Visseren – UMCU, Utrecht

Een grote uitdaging in de huidige geneeskunde is om de juiste therapie bij de juiste patiënt te krijgen; zogeheten precisiegeneeskunde. Het is moeilijk te voorspellen wie welke behandeling nodig heeft. Met predictiemodellen als REACH en het Nederlandse SMART model is redelijk goed te schatten wie risico loopt op een recidief vaatprobleem. Er is echter een brede range aan risico's binnen de gebruikte risicocategorieën, die niet allemaal dezelfde behandeling behoeven.

In de groep met het hoogste risico is maximale behandeling aan de orde; wie dit zijn, is best goed te voorspellen op basis van redelijk simpele data. Die voorspellingen komen aardig overeen met observaties in grote studies. Als bijvoorbeeld een coronairpatiënt perfect wordt behandeld volgens de richtlijnen, behoudt deze alsnog een residueel 10-jaarsrisico van 12% op een recidief event. Dit accepteren we blijkbaar, maar dit kan beter als een behandeling aan de juiste patiënten wordt gegeven. De 'Vaatrieco' app kan hierbij helpen. Eigenlijk is het nuttiger langer te kijken dan 10 jaar. Vooral in geval van jongeren pakt het 10-jaarsrisico te laag uit, terwijl therapie juist dan een belangrijk preventief effect kan hebben. De Utrechtse SMART-groep heeft nu krachten gebundeld met de REACH-onderzoekers uit Boston, om levenslang risico op een volgend vaatprobleem te voorspellen, alsmede het effect van interventie. Hieruit komen concrete getallen die samen met de patiënt besproken kunnen worden, wat zich vertaalt naar 'shared decision making'. In een artikel van Dorresteijn en collega's²¹ is gepoogd de geobserveerde effecten in gerandomiseerde gecontroleerde studies te vertalen naar de individuele patiënt. De onderzoekers streven naar een verandering in de manier van denken; waar behandeling traditioneel met name gebaseerd werd op risicofactoren, is management tegenwoordig meer risico-gebaseerd. Visseren wil toe naar meer gezondheidswinst-gebaseerd handelen. Dit omdat de risico-gebaseerde methode er vanuit gaat dat hoog risico behandelen ook een hoog voordeel oplevert, terwijl dit niet voor alle patiënten geldt. Risico is niet het hele verhaal; focus moet ook liggen op het te behalen voordeel. In een ander artikel van Dorresteijn *et al.*²² werd op basis van de TNT studiedata een model ontwikkeld dat het absolute behandel-effect voorspelt. Dit soort informatie kan het gesprek met de patiënt verbeteren, waarbij voordelen en bijwerkingen worden afgewogen.

Van risicofactor-gebaseerde, naar risico-gebaseerde, naar benefit-gebaseerde behandeling

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

Vaak wordt weinig variatie gezien tussen subgroepen ten aanzien van de relatieve risicoreductie. Absolute risicodata laten echter wel een brede distributie zien. Het combineren van de data van verschillende risicofactoren kan nuttige extra informatie opleveren. Een volgende stap is dan behandelafwegingen te kunnen maken op basis van de winst in vaatprobleem-vrije tijd die verwacht wordt met een bepaalde interventie, en ook het effect van gezond leven in kaart te brengen²². Een probleem met de huidige risicotabellen is dat de groepen met het hoogste risico, bijvoorbeeld ouderen, juist niet degenen zijn die het meeste baat bij behandeling hebben. Hoe ouder patiënten zijn, hoe minder voordeel ze hebben van extra LDL-c verlagings. Voor de keuze wie bijvoorbeeld het beste PCSK9-remmers kunnen krijgen, is het daarom logischer te kijken naar wie het meeste gezond leven erbij krijgt. Bij oudere patiënten met een hoog risico is weinig voordeel van behandeling te verwachten. Oudere patiënten met een laag 10-jaarsrisico hebben echter wel een hoog levenslang risico, dus daar is meer behandelvoordeel te behalen. En terwijl statines bij ouderen met vaatproblemen een groot effect kunnen hebben, is de risicoverdeling anders bij ouderen zonder vaatproblemen; een deel van deze mensen zal geen baat hebben bij cholesterolverlaging. Er is dus nog aanzienlijke ruimte voor verfijning van individuele risicostratificatie, en de daaraan verbonden behandelbesluiten.

PCSK9-remming in de praktijk: Nederlandse registry

Dr. Maarten van Hessen – *Groene Hart Ziekenhuis, Gouda*

Dr. Van Hessen vertelde vervolgens over het belang van het starten van nieuwe Nederlandse registers. Er zijn al meer dan 150 registers in Nederland. Het onderhoud is kostbaar, de registers zijn vaak onbekend, moeizaam te koppelen en in de praktijk bloeden ze vaak dood. Op het gebied van cardiovasculaire geneeskunde komen momenteel en in de nabije toekomst veel nieuwe middelen op de markt, zoals PCSK9-remmers. Dat sommige middelen voor verschillende toepassingen kunnen worden ingezet, maakt dat er een mix is van voorschrijvers. Dit maakt het extra belangrijk de kwaliteit te waarborgen. Een register met gegevens over gebruik van deze middelen kan hieraan bijdragen.

Registerdata zijn onder andere waardevol omdat ze te bevragen zijn

Tevens zijn data uit registers waardevol, omdat deze gebruikt kunnen worden voor meer onderzoek. Tot dusver heeft Nederland een uitstekend trackrecord als onderzoeksland, maar de concurrentie voor gebruik

van data uit het buitenland wordt groter als gevolg van de hoge onderzoekskosten in Nederland. Van Hessen vindt het belangrijk dat Nederland als onderzoeksland op de kaart blijft. Daarnaast zijn real-world data uit deze registers belangrijk, omdat deze data verschillen van gegevens uit gecontroleerde studies. Ook vraagstukken uit de politiek, van zorgverzekeraars of fase IV onderzoeken kunnen mogelijk met registerdata beantwoord worden.

Om de introductie voor nieuwe geneesmiddelen te begeleiden, heeft de WCN daarom nu naast de 'COW' (Clinical Operations WCN: site management COMPASS en eigen LODOCO onderzoek) sinds dit jaar nu ook het 'BIG' (Begeleiding Introductie nieuwe Geneesmiddelen). Nefarma stelt een aantal randvoorwaarden voor landelijke registers, waaronder dat ze moeten worden gedragen door de beroepsgroep en dat ze ziektegericht zijn in plaats van productgericht. Het moet juridisch geborgd zijn (dus toestemming van de patiënt), maar ze moeten ook gemakkelijk zijn in gebruik, gemeenschappelijk en betaalbaar zijn. Hier wordt naar gestreefd met BIG. Idealiter kunnen verschillende registers ook aan elkaar worden gekoppeld, en is het zodanig ingericht dat de data bevroegd kunnen worden en ook retrograad nog extra informatie gezocht kan worden. Verder kunnen registers nog spiegelinformatie opleveren over de prestatie in de spreekkamer ten opzichte van collegae.

Update richtlijnen/leefstijl

NIV richtlijn dyslipidemie: wat doen, wat laten?

Dr. Jeanine Roeters Van Lennep – *Erasmus MC, Rotterdam*

Dr. Roeters Van Lennep heeft meegeschreven aan een richtlijn voor (erfelijke) dyslipidemie als aanvulling op de internationale multidisciplinaire richtlijn CVRM en besprak tijdens de Nationale Lipidendag de belangrijkste punten van deze richtlijn. Ze beschreef de stappen die de multidisciplinaire commissie doorloopt om volgens kwaliteitsnormen een richtlijn op te stellen.

Dyslipidemie is geen eenduidig te behandelen risicofactor

De richtlijn is geschreven omdat dyslipidemie geen eenduidig te behandelen risicofactor is. Het gaat niet alleen over cholesterolniveaus, er zijn namelijk verschillende subcategorieën dyslipidemieën, met uiteenlopende onderliggende oorzaken, waaronder de erfelijke vormen zoals familiäre hypercholesterolemie (FH). Vooral na de stop van het bevolkingsonderzoek

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

naar FH is een goede dyslipidiediagnostiek erg belangrijk geworden. Voorheen ging een team van het bevolkingsonderzoek automatisch naar een nieuw geïdentificeerde patiënt. Nu is nieuw beleid nodig over wie verantwoordelijk is voor wat. Deze richtlijnen kunnen daarbij helpen. Ook dragen ze bij aan bewustwording, aangezien bijvoorbeeld niet alle huisartsen op de hoogte zijn van het stoppen van het bevolkingsonderzoek naar FH. Roeters Van Lennep besprak de belangrijkste hoofdstukken van het 217 pagina's tellende document. Dit omvatte diagnostiek van dyslipoproteïnemie waarbij nuchter meten niet nodig is. Mogelijk wordt dit ook behandeld in de volgende CVRM richtlijnen, zodat vanaf dan een verwijzing daarnaartoe kan worden opgenomen in de dyslipidierichtlijn. Eerder bestond geen richtlijn over opsporing van FH, hoewel vaak werd verwezen naar een stuk van Frank Visseren in het NTVG. Nu wordt FH-screening bij familieleden wel beschreven, alsmede de kosteneffectiviteit. Markers, streefwaardes en behandeling van de verschillende dyslipidemieën worden behandeld, waarbij het meten van Lp(a) een nieuwe aanbeveling betreft. Er is een schema over hoe te handelen in geval van statine-gerelateerde bijwerkingen. Ook behandeling van kinderen met FH komt aan de orde. Roeters Van Lennep merkt op dat niemand heeft onderzocht of stoppen met lipidenverlagende middelen veilig is tijdens de zwangerschap. Er zijn weinig problemen met neonaten gepubliceerd, maar mogelijk wel een kleine verhoging van het aantal miskramen. Verder behandelt de richtlijn organisatie van zorg, bijvoorbeeld ten aanzien van het terugverwijzen van patiënten. Het doel is om de definitieve richtlijnen klaar te hebben op 5 september 2017.

Leefstijl en lipiden: nut en bewijs

Prof. dr. Ingeborg Brouwer – *Vrije Universiteit, Amsterdam*

Bij preventie van hart- en vaatziekten hoort goede voeding. In de voedingsrichtlijnen staat, ten aanzien van lipiden, dat men harde boter, harde margarine en bak- en braadvetten dient te vervangen door zachte margarine, vloeibaar bak- en braadvet en plantaardige oliën, dat ongefiltreerde koffie door gefiltreerde koffie moet worden vervangen, de consumptie van rood, met name bewerkt vlees, beperkt moet worden en er zo min mogelijk suikerhoudende dranken moeten worden gedronken. Prof. dr. Brouwer gaf een overzicht van de achterliggende biologie en bewijzen achter deze adviezen. Verzadigde vetten hebben een rechte structuur. Dit maakt dat ze beter 'te stapelen' zijn en dat veel verzadigde vetten een product dus hard maken. Enkelvoudig onverzadigde en meervoudig onverzadigde vetten zijn daarentegen wat gebogen, wat leidt tot een zachte,

meer vloeibare vorm. Het effect van vetinname op het cholesterolgehalte is heel nauwkeurig te bepalen; met name totaal cholesterol en LDL worden beïnvloed als verzadigde vetten worden vervangen door meervoudig of enkelvoudig onverzadigd vet, terwijl HDL hierdoor nauwelijks door verandert.

Meer inname van transvetten en onverzadigde vetten vertaalt zich naar een hogere mortaliteit en frequentie van hart- en vaatziekten

Hoewel eindpuntenstudies een uitdaging zijn in de voedingswetenschap, omdat ze moeilijk te controleren zijn, lijkt het wel duidelijk dat men beter af is wanneer verzadigde vetten worden vervangen door meervoudig onverzadigde vetten. Observatieve studies wijzen uit dat inderdaad de mortaliteit het hoogst is wanneer de hoeveelheid transvetten en verzadigde vetten toeneemt²³. Transvetten zitten in Nederland tegenwoordig bijna nergens meer in. Eenzelfde correlatie blijkt ook te gelden voor hart- en vaatziekten, wat aangetoond is door meerdere meta-analyses van onderzoeken waarin verzadigde vetten waren vervangen door onverzadigde vetten²⁴. Maar wanneer verzadigde vetten vervangen worden door een mix van koolhydraten, gebeurt er niet veel. Verzadigde vetten vervangen door suiker is slechter, maar ze vervangen door complexere koolhydraten is mogelijk wel beter. Dus, concludeert Brouwer, "het is zeker de moeite waard om verzadigd vet te vervangen door onverzadigd vet". In de Verenigde Staten was beleid gericht op het verminderen van de vetconsumptie. In de praktijk betekende dit dat mensen een lager percentage van hun calorie-inname als vet binnenkregen, maar dat zij meer gingen eten, met name in de vorm van suikers. De verwarring is deels te wijten aan de media en wetenschappers die meldden dat er geen effect op totale calorie-inname werd gezien. Een boodschap over effecten van verminderen van de inname van een bepaald voedingsstof, is daarom alleen informatief als genoemd wordt waardoor de consumptie wordt vervangen. Dit onderstreept de moeilijkheid van onderzoek naar effecten van voeding. Voeding is heel complex samengesteld; een bepaalde voedingsstof zit in verschillende levensmiddelen, en de voedingsstoffen zijn niet afzonderlijk te onderzoeken. Bovendien veranderen voedingspatronen in de tijd en ze zijn moeilijk te meten. Daarnaast blijken proefpersonen hun voedingspatroon aan te passen op het moment dat ze het moeten rapporteren. Macronutriënten kunnen niet gewoonweg weggelaten worden; er bestaat bijvoorbeeld geen lege placebo voor energie. Macronutriënten leveren de energie dus moeten altijd vervangen worden. Wanneer het weglaten van vet niet vervangen zou worden in een studie, wordt eigenlijk het effect van gewichtsverlies gemeten. Daarom kunnen gerandomiseerde

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

gecontroleerde klinische studies alleen voor korte tijd uitgevoerd worden en leveren meta-analyses het beste bewijs aan data. Langetermijneffecten kunnen alleen op basis van cohortstudies worden geanalyseerd, alleen is hierbij geen controle over het gedrag en is het onzeker wat mensen echt doen, ten opzichte van wat ze rapporteren. Op basis van goede beschikbare data concludeert Brouwer voor iedereen: vervang verzadigd vet zoveel mogelijk door meervoudig onverzadigd vet, door bijvoorbeeld meer plantaardig en minder dierlijk te eten.

Rode-gist rijst: aanbevelen of afraden?

Prof. dr. Koos Brouwers – Rijksuniversiteit Groningen

Rode gist rijst is een traditioneel Chinees voedingsmiddel dat in Europa onlangs bekend werd als vervangend middel voor statines. Prof. dr. Brouwers legde uit dat rode gist rijst ontstaat door fermentatie van rijst door een schimmel. Hierbij wordt monacoline K (chemisch identiek aan lovastatine) gevormd, dat net als statines, HMG-CoA remt en tevens voor de rode kleur zorgt. "Het is een gevolg van een toevalligheid in de natuur", zei prof. dr. Brouwers. Rode gist rijst is een voedingssupplement dat medisch mag worden genoemd (o.a. van de EFSA). Rode gist rijst kan echter verontreinigd zijn met de mycotoxine citrinine. In Nederland is het bij de drogist in vele combinaties verkrijgbaar, zoals met berberine, vitamine K, olijfextract of Q10. Q10 is volgens Brouwers echter een omstreden toevoeging, omdat het via orale inname niet de mitochondriën bereikt. Daarentegen is monacoline K-bevattende rode gist rijst in de Verenigde Staten alleen bij de apotheek verkrijgbaar, en mag er geen monacoline K inzitten wanneer het bij de drogist verkocht wordt. Gerandomiseerde klinische studies hebben laten zien dat rode gist rijst inderdaad totaal-cholesterolverlagend, LDL-c-verlagend (gemiddeld 10-20%) en HDL-c-verhogend werkt²⁵. Het probleem in Nederland is echter dat rode gist rijst vrij verkrijgbaar is, dat er bij zo'n 'natuurlijk product' geen controle is op de samenstelling van het product, en dat de hoeveelheid monacoline K in een tablet of capsule sterk blijkt te variëren. Dit is de reden dat vrij verkrijgbare rode gist rijst in Amerika geen monacoline K mag bevatten. Door schommelingen in de samenstelling van een natuurproduct zijn geneesmiddelinteracties onvoorspelbaar en is er onvoldoende garantie voor kwaliteit.

Bijwerking komen onder andere minder voor vanwege de lagere dosis in rode gist rijst

Een voordeel van rode gist rijst ten aanzien van statines wordt gezien door patiënten; spierklachten komen als

bijwerking minder vaak voor. Maar, zegt Brouwers, een deel is echter te verklaren door de simpelweg lagere dosering van statine in rode gist rijst dan met synthetische statines. Tevens kan er sprake zijn van het placebo-effect, of zijn er minder spierklachten als gevolg van de samenstelling van rode gist rijst, gezien het een mengsel van monacolines betreft. Daarom blijft de eerste keuze voor LDL-c en cholesterolverlaging volgens Brouwers toch echt de synthetische statine; het is voorspelbaar en stuurbaar. Maar, mocht de patiënt de statine echt niet willen vanwege bekende bijwerkingen, dan zou eventueel rode gist rijst geadviseerd kunnen worden.

Ingezonden casuïstiek + panelbespreking

Tijdens de NLA dag werden drie casus besproken.

Leonora Louter, internist-vasculair geneeskundige in opleiding, toonde een casus waarbij de patiënt na vele jaren onderzoek familiair chylomicronemia syndroom (FCS) bleek te hebben. Identificatie van een deletie in het GPI-HBP1 gen bleek de onderliggende oorzaak. Deze bevinding beïnvloedde het management van de patiënt, omdat fibraten bij een dergelijke mutatie geen effect hebben. De behandeling bleef daarom beperkt tot voedingsadvies.

Marianne Schippers uit het Maxima Medisch Centrum gaf een voorbeeld van een patiënte met cardiomyopathie en een heterozygote LPL-mutatie, maar met normaal triglyceridegehalte en hoog hemoglobinegehalte. Deze mutatie werd opgemerkt als 'bijvangst' tijdens genetische screening met een andere aanleiding dan dyslipidemie. Bij afwezigheid van klachten werd patiënt niet verder behandeld en terugverwezen naar de huisarts.

Maaïke Swets, co-assistent interne geneeskunde, besprak een casus van een 74 jaar oude vrouw met rhabdomyolyse vanwege hoge dosis atorvastatine (80 mg). Hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht en laag gewicht zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van rhabdomyolyse bij statinegebruik. Bij patiënte werden de richtlijnen voor gebruik van statines bij acuut coronair syndroom gevolgd.

Derde Nationale Lipidendag, 17 mei 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

Referenties

1. Scheffer PG *et al.*, Clin Chem. 1997;43:1904-12
2. Catapano AL *et al.*, Atherosclerosis. 2016;253:281-344
3. Stavenow L and Kjellström T. Atherosclerosis. 1999;147:243-7
4. Nordestgaard BG *et al.* JAMA. 2007;298:299-308
5. de Vries M *et al.*, Atherosclerosis. 2014;234:473-5
6. Nordestgaard BG *et al.*, Clin Chem. 2016;62:930-46
7. van Wijk JP *et al.*, Clin Chim Acta. 2003;337:49-57
8. Alipour *et al.*, Eur J Clin Invest 2012;42:702-708
9. de Vries MA *et al.* Atherosclerosis. 2015;243:540-5
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Lancet. 2008;371:117-25
11. Cannon CP *et al.*, N Engl J Med. 2015;372:2387-97
12. Sacks FM *et al.*, N Engl J Med. 2010;363:692-4
13. Abifadel M *et al.*, Nat Genet. 2003 Jun;34:154-6
14. Raal FJ *et al.*, Lancet. 2015;385:331-40
15. Kastelein JJ *et al.*, Eur Heart J. 2015; 36: 2996-3003
16. Raal FJ *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5: 280-290
17. Fitzgerald K *et al.*, Lancet. 2014; 383:60-8
18. Ray KK *et al.*, N Engl J Med. 2017; 376: 1430-1440
19. Musunuru K *et al.*, N Engl J Med. 2010;363:2220-7
20. Gupta A *et al.*, Lancet 2017; 389: 2473-2481
21. Dorresteyn JA *et al.*, BMJ. 2016;352:i1548
22. Dorresteyn JA *et al.*, Circulation. 2013;127(25):2485-93
23. Wang DD *et al.*, JAMA Intern Med. 2016; 176: 1134-1145
24. Hooper L *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2015; 10: CD011737
25. Johnston TP *et al.*, Pharmacol Res 2017; 120: 219-25



MEDCON
INTERNATIONAL

© 2017 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Programmacommissie van de Derde Nationale Lipidendag. De Lipidendag is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl